



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

A Relação Entre Depressão e Dor Crónica: Modelo Neurobiológico e Intervenção Terapêutica Integrada

Ana Filipa Pepino Vassalo

JUNHO'2020



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

A Relação Entre Depressão e Dor Crónica: Modelo Neurobiológico e Intervenção Terapêutica Integrada

Ana Filipa Pepino Vassalo

Orientado por:

Carlos José Fernandes da Conceição Góis

JUNHO'2020

Resumo

Tanto a depressão como a dor crónica assumem grande importância no mundo atual, quer pela elevada prevalência de ambas, quer pelas dificuldades que acarretam a nível social e económico, devido à incapacidade associada e ao consumo elevado de recursos de saúde. Uma vez que estas duas patologias estão muito frequentemente presentes nos mesmos indivíduos e que a gestão destes doentes é complexa, revela-se importante compreender os mecanismos por detrás desta associação de comorbilidades, com vista a encontrar novos alvos terapêuticos e a otimizar os que se encontram disponíveis atualmente, de forma a prestar cuidados de qualidade a esta população. Com este objetivo em mente, realizou-se uma revisão da literatura existente sobre o assunto em causa, com recurso à plataforma *PubMed* e a livros de texto, dando particular destaque à fisiopatologia da dor e da depressão e às estratégias terapêuticas integradas que atuam nas duas patologias. Quanto à fisiopatologia, através de diversos estudos que analisaram o funcionamento das redes neuronais associadas a estas patologias, percebeu-se que existem vias comuns cuja disfunção pode justificar a presença de ambas simultaneamente. Quanto às estratégias terapêuticas, existem estudos que indicam a eficácia de fármacos simultaneamente nas duas patologias, bem como diversas intervenções psicoterapêuticas e alternativas à medicina convencional que têm mostrado benefício no tratamento destes doentes. Ainda que existam muitas questões sem resposta nesta área, a informação recolhida neste trabalho demonstra que o caminho científico já percorrido traz dados valiosos para a prática clínica, nomeadamente no que toca à gestão destes doentes.

Palavras-chave: “depressão”, “dor crónica”, “redes neuronais”, “fisiopatologia”, “terapêutica integrada”.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Depression and chronic pain are subjects of a great matter in today's world, not just because they are so prevalent, but because there is a social and economic burden associated to them, taking into account the disability and the high consumption of health care resources. As these diseases are frequently present simultaneously in the same individuals, and this population's management is complex, it is important to understand the mechanisms behind this association, in a way that makes it possible to find new therapeutic targets and optimize those already available, making it possible to provide quality health care to these patients. With that in mind, a literature review has been made, using PubMed and textbooks about these subjects, highlighting particularly pain and depression pathophysiology, as well as integrated treatment strategies which have effect on both diseases. Multiple studies have investigated brain networks way of functioning, showing that there are common pathways in the pathophysiology of both depression and chronic pain that, when dysfunctional, can be a reason why these diseases appear as comorbidities. About treatment options, there are some evidence of drugs efficacy in both diseases as well as a few tested interventions based on psychotherapy and alternative medicine, which also showed benefits. Although there are still many questions without answer, the data here presented shows that the scientific path already taken brings valuable knowledge for clinical practice, especially in what concerns to these patients' management.

Key-words: "depression", "chronic pain", "neural pathways", "pathophysiology", "integrated treatment strategies".

This Final Paper expresses the author opinion and not of FML.

Índice

Lista de Abreviaturas.....	6
Introdução.....	7
Métodos.....	8
I. Depressão.....	10
Definição e Classificação.....	10
Apresentação clínica.....	11
Epidemiologia.....	11
Fisiopatologia.....	12
Modelo biopsicossocial.....	12
Modelo neurobiológico.....	13
II. Dor Crónica.....	16
Definição e Classificação.....	16
Epidemiologia.....	17
Fisiopatologia.....	18
Modelo biopsicossocial.....	18
Modelo neurobiológico.....	19
III. Depressão e Dor Crónica.....	22
Mediadores e moderadores.....	23
Fisiopatologia – Modelo Neurobiológico.....	28
Neurotransmissores.....	28
Redes neuronais.....	29
Terapêutica.....	30
Farmacológica.....	31
Não farmacológica.....	34
Conclusão.....	41
Agradecimentos.....	42
Bibliografia.....	43

Lista de Abreviaturas

- APED – Associação Portuguesa para o Estudo da Dor
- BDNF – *Brain-derived neurotrophic factor*
- CCA – Córtex cingulado anterior
- CIA – Córtex insular anterior
- CIAV – Córtex insular anterior ventral
- CIP – Córtex insular posterior
- CPF – Córtex pré-frontal
- CPFm – Córtex pré-frontal medial
- DSM-5 – *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders – Fifth Edition*
- GABA – *Gamma-Aminobutyric Acid*
- IASP – *International Association for the Study of Pain*
- MAO – Monoamina oxidase
- NMDA – *N-methyl-D-aspartate*
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- SCP – Substância cinzenta periaquedutal
- SNRI – Inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina
- SSRI – Inibidor seletivo da recaptação de serotonina
- YLD – *Years Lived With Disability*

Introdução

A depressão é, atualmente, uma das patologias com maior prevalência a nível mundial. A presença desta perturbação afeta vários domínios da vida dos indivíduos, apresentando frequentemente consequências a nível das suas relações interpessoais e das capacidades cognitivas conduzindo, em muitos casos, ao absentismo laboral. Sendo uma patologia cuja duração pode ser longa, implica muitas vezes um elevado consumo de recursos de saúde, tanto a nível de utilização farmacológica como a nível de recorrência a consultas e a serviços de urgência. Assim sendo, tem implicações negativas não só para o doente como para o funcionamento de toda a sociedade. A dor crónica, pelas suas características distintas da dor aguda e subaguda, pode ser considerada uma patologia por si só, deixando de ser vista apenas como um sintoma. Também esta é bastante prevalente, sendo que muito frequentemente estas duas patologias surgem nos mesmo indivíduos como comorbilidades. Nestes casos, verifica-se uma interação entre as duas patologias, gerando o agravamento e o aumento da duração de ambas e conduzindo a maior incapacidade. Tendo em conta que o tratamento de cada uma destas já é só por si complexo, mais difícil é a gestão do doente com estas duas comorbilidades. Assim, neste trabalho são primeiramente abordadas de forma breve as duas patologias separadamente, de forma a informar sobre o seu comportamento em termos clínicos e fisiopatológicos. Seguidamente, procura-se abordar a evidência existente da associação entre as duas patologias em termos fisiopatológicos, uma vez que se torna essencial compreender os mecanismos por detrás dessa associação para prosseguir com a investigação de novos alvos terapêuticos que permitam fornecer um tratamento mais eficaz a esta população específica. Por fim, são ainda abordadas algumas estratégias terapêuticas já testadas em pacientes com este diagnóstico duplo, nomeadamente os fármacos já existentes no mercado que apresentam benefício nas duas vertentes, as técnicas psicoterapêuticas mais utilizadas, algumas intervenções associadas à medicina alternativa (como a acupunctura, a hipnose e o *mindfulness*) e ainda alguns programas multidisciplinares desenhados que conjugam diversas terapias anteriormente mencionadas, na tentativa de realizar uma abordagem terapêutica integrada das duas patologias com o objetivo de obter maior benefício comparativamente ao tratamento das mesmas separadamente.

Métodos

Para a realização deste trabalho, foi realizada pesquisa na plataforma *PubMed* com recurso a termos *MeSH*. A associação de termos “*depression/physiopatology AND neural pathways*” foi utilizada para pesquisar informação sobre a fisiopatologia da depressão isoladamente. Realizou-se filtração dos resultados, selecionando apenas trabalhos de revisão e revisão sistemática, publicados nos últimos 5 anos, referentes à espécie humana e nos quais o texto integral das publicações estivesse publicado. Obtiveram-se 6 publicações, tendo sido selecionada apenas a mais recente que continha todo o conteúdo disponível. Procedeu-se da mesma forma na pesquisa sobre fisiopatologia da dor crónica, tendo sido utilizada a associação de termos “*chronic pain/physiopatology AND neural pathways*”, obtendo-se 12 publicações, das quais foram selecionadas as duas mais recentes com conteúdo integralmente disponível. Na pesquisa sobre a relação entre dor crónica e depressão, utilizou-se a associação de termos “*depression AND chronic pain*”, filtrando a pesquisa para trabalhos publicados nos últimos 5 anos, referentes à espécie humana e com texto integral publicado, tendo-se obtido 433 resultados. Destes, excluíram-se os resultados anteriores a 2015, os que não apresentavam o conteúdo integralmente disponível, os que se referiam exclusivamente a pacientes em idade pediátrica e os que abordavam apenas patologias específicas, tendo-se obtido desta forma 25 resultados.

Recorreu-se ainda a livros de texto com vista a obter informação sobre a definição e os critérios de classificação das perturbações depressivas, bem como a documentos da OMS e a relatórios nacionais de forma a obter dados epidemiológicos sobre a patologia referida. Para obter informação sobre a definição, a classificação e a epidemiologia da dor crónica recorreu-se a sítios *web* de associações nacionais e internacionais para o estudo da dor.

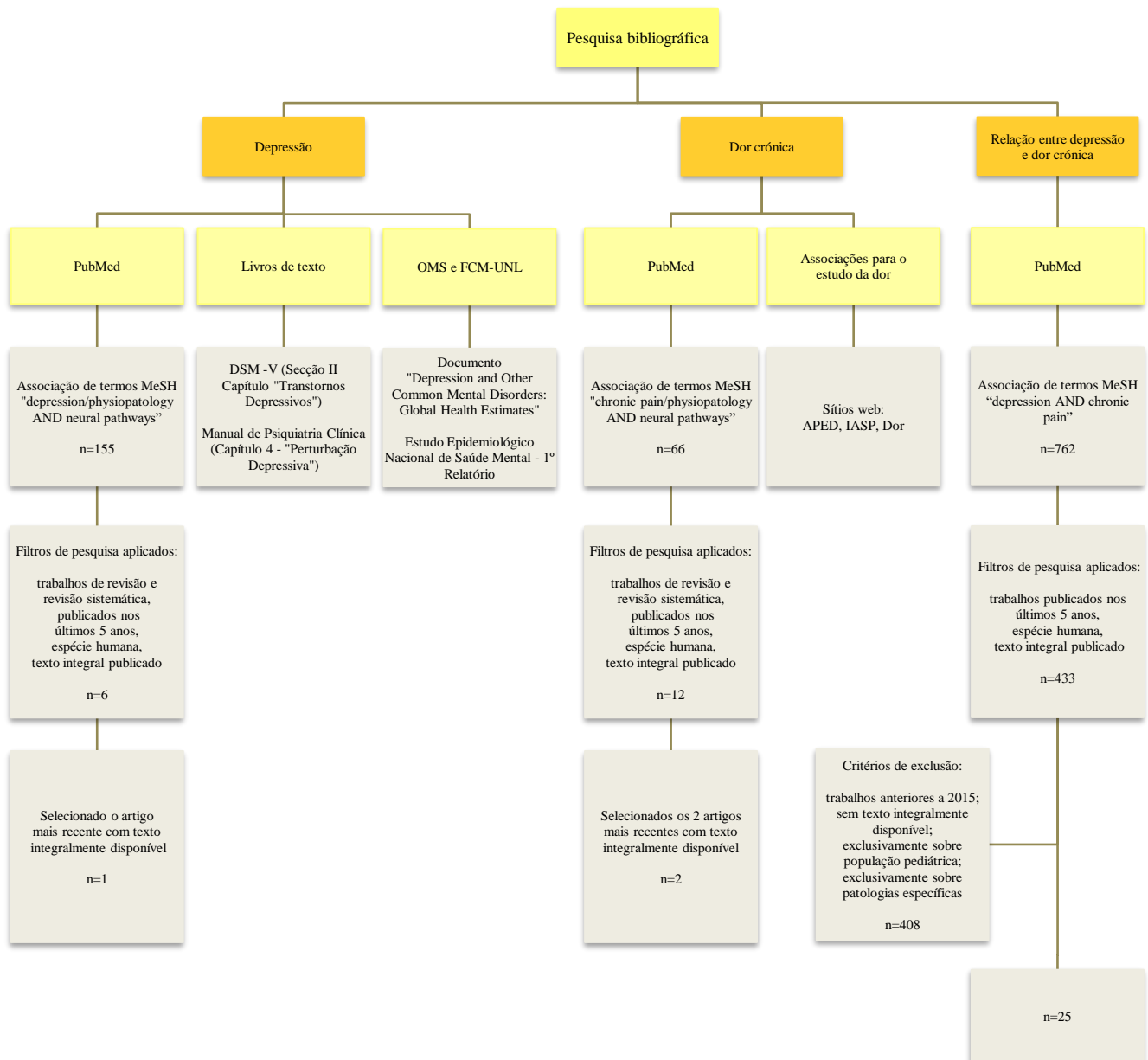


Figura 1. Esquema representativo do método utilizado na realização da pesquisa bibliográfica.

I. Depressão

Definição e Classificação

Segundo o DSM-5 (1), a depressão é uma perturbação do humor que causa sofrimento significativo ao indivíduo, ou prejuízo do seu funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da sua vida. A depressão pode ser classificada consoante a duração do quadro, a sua recorrência e o tipo de sintomatologia presente. As perturbações depressivas mencionadas em seguida englobam apenas os quadros de depressão unipolar, uma vez que os quadros de depressão bipolar, caracterizados pela presença de episódios maníacos, se encontram classificados no DSM-5 como perturbações bipolares.

Dentro das perturbações depressivas, nas quais o quadro mais típico é o de depressão major, incluem-se ainda a perturbação disruptiva de desregulação do humor (não explorada neste trabalho, tendo em conta que é um diagnóstico apenas aplicável em idade pediátrica), a perturbação depressiva persistente (distímia), a perturbação disfórica pré-menstrual (também não explorada neste trabalho pela sua etiologia não se relacionar com a questão em estudo), a perturbação depressiva induzida por substância/medicamento e a perturbação depressiva associada a outra condição médica. Assim sendo, os quadros mais relevantes no contexto deste trabalho são a depressão major, a distímia e a perturbação depressiva associada a outra condição médica.

Além da classificação acima apresentada, o DSM-5 refere ainda a existência de especificadores do diagnóstico, que permitem definir, no caso da depressão major e da distímia, os quadros depressivos com sintomatologia atípica, mista, melancólica, ansiosa, catatónica, psicótica (congruente ou incongruente com o humor), peri-parto e com padrão sazonal, e no caso da perturbação depressiva associada a outra condição médica, os quadros com características depressivas, com episódio do tipo depressivo major e com características mistas.

Os quadros podem ainda ser classificados consoante a sua severidade, em leves, moderados ou graves.

Apresentação clínica

A apresentação clínica caracteriza-se pela afeção do indivíduo em vários domínios: afetivo ou emocional, cognitivo, somático, motor e comportamental (2).

No domínio afetivo, é comum surgir tristeza, desânimo, apatia e anedonia. Pode ainda haver irritabilidade, ansiedade e alterações da reatividade emocional. No domínio cognitivo, são frequentes a lentificação, o pessimismo, o pensamento monotemático (ruminação), a perda de autoestima e o sentimento de desesperança, podendo surgir também défice de atenção, queixas mnésicas, ideação suicida e ideias delirantes (geralmente de culpa ou ruína). Relativamente ao domínio somático, tipicamente está presente astenia, insónia, anorexia e perda de peso, podendo também haver queixas álgicas (frequentemente cefaleias, dor abdominal ou osteoarticular), diminuição da libido, disfunção sexual e perturbações gastrointestinais. Ainda neste domínio, podem surgir alguns sintomas atípicos, como a hipersónia e o aumento do apetite com consequente aumento de peso. Por fim, no domínio motor e comportamental, é frequente ocorrer isolamento social, negligência com a própria aparência e higiene, inibição psicomotora, com diminuição da expressividade facial, postura retraída, lentificação dos movimentos e discurso monocórdico, mais pobre e com mais pausas. Contudo, nos quadros com sintomatologia ansiosa associada, pode ocorrer agitação em detrimento da habitual lentificação psicomotora. Ainda neste domínio podem surgir condutas autodestrutivas, como o abandono da terapêutica, o abuso de substâncias ou mesmo tentativas de suicídio.

Epidemiologia

As Estimativas Globais de Saúde da OMS (3) referem que em 2015, a nível global, 322 milhões de indivíduos sofriam de algum tipo de perturbação depressiva, o que equivale a 4,4% da população mundial, e que existia uma tendência para o aumento deste número, nomeadamente em países com rendimentos mais baixos. Destes 322 milhões de indivíduos, 12% encontram-se na Europa, correspondendo a cerca de 40 milhões de casos de perturbação depressiva. Constatou-se ainda que, a nível mundial, estas eram mais frequentes no sexo feminino, com uma prevalência de 5,1%, enquanto no sexo masculino esta era de 3,6%. A

prevalência varia ainda com a idade, sendo que os picos se verificaram em crianças e adolescentes até aos 15 anos e em adultos entre os 55 e os 74 anos.

Em Portugal, a prevalência de indivíduos com perturbações depressivas era de 5,8%, o que corresponde a aproximadamente 580 mil casos. A carga de doença, avaliada através dos Anos Vividos Com Incapacidade (*Years Lived With Disability – YLD*), era de 99.553, o que corresponde a 8,5% de todos os YLD. A nível mundial, as perturbações depressivas correspondiam a 7,5% de todos os YLD, tornando-se no principal contribuidor para a perda de saúde não fatal (*non-fatal health loss*). Contudo, segundo o Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental realizado pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, publicado em 2014, a prevalência de perturbação depressiva em Portugal era de 7,9%, ainda mais elevada do que a referida pela OMS. Dentro destes 7,9% de indivíduos diagnosticados com perturbação depressiva, 59% foram classificados como tendo depressão moderada, 29,3% como severa e apenas 11,7% como ligeira, o que reflete a gravidade e o impacto significativo desta doença (4).

Fisiopatologia

Sendo a depressão uma perturbação complexa, na medida em que afeta o indivíduo em vários domínios, também a sua fisiopatologia é complexa. Por isso mesmo, diversas teorias surgiram ao longo do tempo para tentar explicar o processo pelo qual se estabelece a doença e quais os fatores envolvidos.

Modelo biopsicossocial

O modelo biopsicossocial da depressão defende que a doença resulta da interação de diversos fatores, sendo o substrato biológico influenciado por questões psicológicas e sociais inerentes a cada indivíduo. Assim, este modelo propõe que o doente deve ser avaliado como um todo, e não estritamente no que toca aos sintomas do quadro depressivo e às razões biomédicas por detrás desse quadro. Desta forma, destacam-se alguns fatores sociais particularmente relevantes, como a classe socioeconómica, o nível educacional e as regras culturais da sociedade em que o indivíduo se insere, bem como as suas crenças individuais.

A nível psicológico, destaca-se a importância das experiências vividas na infância, uma vez que são a base da estrutura cognitiva e psicológica do indivíduo. Neste âmbito, o estabelecimento de vínculos afetivos disfuncionais (ou até a ausência de vínculos) e a vivência de eventos traumáticos são fatores que exercem muita influência sobre a forma de pensar e a capacidade de gestão emocional que o indivíduo tem na idade adulta, estando muitas vezes presentes em indivíduos com perturbação depressiva.

Modelo neurobiológico

Uma das teorias explicativas da fisiopatologia da depressão mais aceites é a teoria monoaminérgica (2), que atribui os sintomas associados a este quadro a um défice de neurotransmissores a nível cerebral, nomeadamente de serotonina, noradrenalina e dopamina. Desta forma, esta teoria defende que os diferentes sintomas surgem conforme o neurotransmissor cuja concentração se encontre diminuída, e constitui a base justificativa da terapêutica com diversos fármacos antidepressivos que atuam na reposição desses mesmos neurotransmissores, de forma a corrigir o défice detetado. Contudo, ao longo do tempo, foram surgindo também outras teorias (2) que procuravam explicar a etiologia desta doença, tendo-se percebido que o défice quantitativo de recetores de serotonina ou défice de BDNF poderiam originar estes quadros, mesmo sem défice de neurotransmissores.

Mais recentemente, percebeu-se que a etiologia da depressão pode surgir a partir de alterações de conectividade entre os vários circuitos cerebrais (5). Diversas investigações realizadas com recurso a estimulação cerebral e análise das respostas através de ressonância magnética permitiram definir quatro redes neuronais envolvidas no surgimento da depressão: rede afetiva, rede da recompensa, rede de modo *default* e rede de controlo cognitivo. Sendo que diferentes áreas cerebrais estão associadas a diferentes funções, e que estas redes se estabelecem entre diferentes áreas, é possível perceber que a hiperfunção ou hipofunção de cada uma delas vai conduzir a diferentes sintomas, consoante as funções das áreas envolvidas.

A rede afetiva (*Figura 2*) é formada pelo córtex orbito-frontal, córtex cingulado ventral anterior, amígdala, hipocampo e ínsula, e é responsável pelo processamento e pela regulação das emoções. Vários estudos demonstraram que a hiperatividade das conexões entre as áreas referidas conduz a uma desregulação emocional (disforia) que é característica dos quadros

depressivos, sendo que em doentes deprimidos se verificou um aumento das interações mesmo em estado de repouso. Além disso, vislumbrou-se uma possível correlação entre a intensidade das conexões e a severidade da doença, sendo que quanto maior a hiperatividade desta rede, mais grave a desregulação emocional e, consequentemente, a depressão. Percebeu-se ainda que nos indivíduos deprimidos existe um aumento da sensibilidade no que toca à memorização de eventos negativos, que se deve precisamente à hiperatividade das conexões entre a amígdala e o hipocampo e entre a amígdala, o núcleo caudado e o putamen.

A rede de recompensa (*Figura 2*) é formada pelo córtex frontal, pelo núcleo caudado, pelo putamen e pelo núcleo accumbens e é responsável pelos sentimentos de interesse e de prazer, bem como pela manutenção da motivação. Assim, a diminuição da atividade deste circuito associa-se ao surgimento de anedonia, que corresponde a um dos sintomas mais frequentes que constituem o quadro depressivo. Tal como acontece no caso da rede afetiva, a intensidade da disfunção é proporcional à gravidade da depressão, ou seja, quanto menos ativa se encontra a rede de recompensa, mais intensos são os sintomas. Percebeu-se, nomeadamente, que a diminuição da conexão entre o corpo estriado e o córtex pré-frontal provocam nos indivíduos uma incapacidade para reter sensações positivas, tanto em intensidade quanto em duração, quando expostos a estímulos positivos. Além disso, também as alterações de apetite que podem estar presentes em indivíduos com depressão parecem estar associadas à ativação aberrante das conexões do circuito de recompensa.

A rede de modo *default* (*Figura 2*) é formada pelo lóbulo quadrilátero, pelo córtex cingulado posterior, pelo córtex pré-frontal medial e pelo córtex parietal inferior e é uma rede que se encontra ativa no estado de repouso e que, em condições normais, está desativada durante a realização de tarefas cognitivas. Nos indivíduos com depressão verificou-se uma hiperativação destas conexões, não só durante o estado de repouso, mas também durante o desempenho de funções cognitivas. Esta hiperatividade parece estar associada ao processo de ruminação (pensamentos passivos e repetitivos sobre os sentimentos negativos experienciados pelo próprio, as suas causas e consequências) que ocorre nos quadros depressivos, uma vez que esta rede se associa a processos de autorreferenciação. Alguns estudos demonstraram ainda que a ocorrência de ruminação prediz o estabelecimento do quadro depressivo, que é geralmente mais prolongado e associado a exacerbação de pensamentos negativos e dificuldade na resolução de problemas, e que o aumento da hiperatividade da rede de modo *default* se associa ao aumento de intensidade da ruminação. Existem ainda estudos defendem que a rede de modo *default* é na realidade formada por duas

redes – a anterior e a posterior. Segundo estes, a rede anterior, situada na região do córtex pré-frontal medial, é a principal responsável pelo processo de ruminação, enquanto o envolvimento da rede posterior, situada no lobo quadrilátero, é controverso. Foram ainda descritas alterações nas conexões entre as duas redes em indivíduos com depressão, pelo que a disfunção entre estas parece também explicar o surgimento da patologia. É ainda de salientar que a hiperatividade desta rede permanece mesmo nos indivíduos em remissão do quadro depressivo, o que a torna num bom marcador de patologia atual ou antecedente.

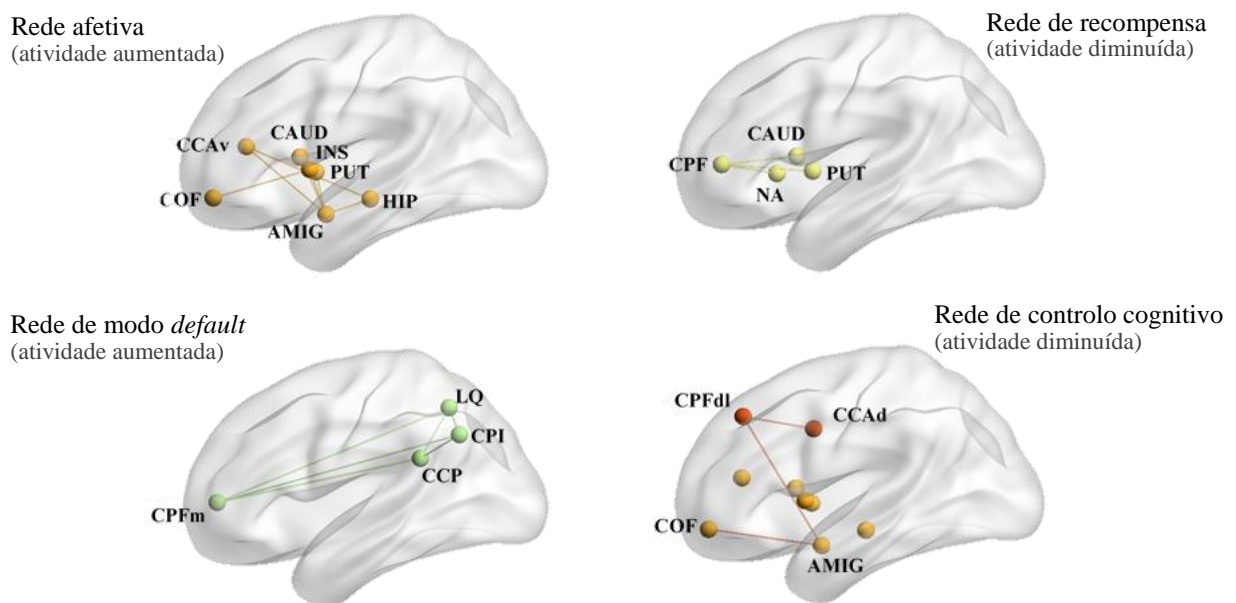


Figura 2. Diagrama representativo das conexões neuronais existentes nas redes afetiva, de recompensa, de modo *default* e de controlo cognitivo. À esquerda, estão representadas as redes que se encontram hiperativas na depressão e à direita as redes que se encontram hipoativas. AMIG: amígdala; CAUD: núcleo caudado; CCAd: córtex congulado anterior dorsal; CCAv: córtex cingulado anterior ventral; CCP: córtex cingulado posterior; COF: córtex órbito-frontal; CPF: córtex pré-frontal; CPFdl: córtex pré-frontal dorso-lateral; CPFm: córtex pré-frontal medial; CPI: córtex parietal inferior; HIP: hipocampo; INS: ínsula; LQ: lobo quadrilátero; NA: núcleo accumbens; PUT: putamen.

Figura construída com recurso à ferramenta *BrainNet Viewer*.

A rede de controlo cognitivo (*Figura 2*) é formada pelo córtex pré-frontal dorso-lateral, pelo córtex cingulado anterior e pelo córtex parietal e é responsável pela regulação dos pensamentos e das ações sendo, portanto, uma rede que se encontra ativa durante o desempenho de tarefas cognitivas. Nos indivíduos com depressão, tanto o processamento de emoções (associado à rede afetiva) como a função cognitiva são geralmente afetados, sendo que ocorre uma falência do controlo cognitivo sobre as emoções processadas, o que perpetua o ciclo de desregulação emocional. Esta falha no controlo emocional parece estar associada à diminuição da atividade das conexões entre o córtex cingulado anterior e o sistema límbico, e entre a amígdala e o córtex pré-frontal (órbito-frontal e dorso-lateral, e medial apenas em

indivíduos com história de eventos traumáticos na infância). Contudo, constatou-se que existe afeção do controlo cognitivo noutras tarefas, como a nível da memória de trabalho e do controlo executivo, verificando-se uma diminuição das conexões nesta rede durante a execução de tarefas cognitivas e em repouso. Um estudo mostrou ainda que a diminuição da conectividade se manteve ao longo do tempo em indivíduos com remissão do quadro depressivo, alertando para possíveis consequências da doença a nível cognitivo mesmo após o seu tratamento.

II. Dor Crónica

Definição e Classificação

Segundo a IASP (6), a dor é definida como uma experiência desagradável, constituída por componentes sensorial e emocional, e que se associa a uma lesão tecidual concreta ou potencial, ou que é descrita em função desta mesma lesão.

A dor pode ser classificada em aguda ou crónica consoante a sua duração, sendo que a dor crónica é definida pela APED (7) como uma dor que é persistente ou recorrente, pelo menos durante 3 a 6 meses, e que pode persistir após a cura da lesão que a originou ou pode existir mesmo sem lesão aparente. Assim, é possível perceber que a dor crónica pode ser classificada quanto à sua causa (dor primária ou secundária) e quanto ao tipo de dor presente (8). A dor crónica primária caracteriza-se por ser uma dor que ocorre numa ou em várias regiões e que causa no indivíduo um forte impacto a nível emocional (frequentemente manifestado por sintomas de depressão ou ansiedade, ou por sentimentos de frustração e revolta) e funcional (com prejuízo das atividades da vida diária), e que não se enquadra em nenhuma das outras categorias definidas na classificação de dor crónica. A dor crónica secundária pressupõe então que é possível determinar qual a situação atual ou antecedente que origina a dor, podendo ser subdividida em várias categorias: dor crónica oncológica (que engloba a dor causada diretamente pelo tumor ou metástases do mesmo, mas também a dor associada à respetiva terapêutica), dor pós-cirúrgica ou pós-traumática, dor neuropática, dor orofacial, cefaleia, dor visceral e dor musculoesquelética.

Além desta classificação, existem ainda especificadores de diagnóstico que permitem caracterizar a dor quanto à sua evolução temporal (persistente ou recorrente, e com ou sem crises álgicas), quanto à severidade (ligeira, moderada ou severa – tem em consideração a intensidade da dor, o impacto emocional associado à dor e o grau de interferência da dor nas atividades da vida diária, todos quantificados em escalas de 0 a 10) e quanto à presença de fatores psicossociais (cognitivos, comportamentais, emocionais e/ou sociais).

Epidemiologia

Apesar de ser facilmente perceptível que a dor crónica é bastante comum a nível global, não existem muitos estudos epidemiológicos que permitam quantificar exatamente a dimensão do problema. A IASP (8) refere que a nível global se estima uma prevalência de dor crónica de aproximadamente 20% (considerando dor crónica quando a duração é superior a 3 meses).

A nível europeu, uma publicação recente (9), baseada em dados retirados do *European Social Survey 2014* relativos apenas a dor crónica músculo-esquelética, refere que a prevalência era cerca de 40% no que toca à dor cervical e lombar, 22% na dor do membro superior e 21% no membro inferior, sendo que estes valores variam para cada país analisado. Contudo, é de salientar que não foram registados dados sobre os restantes tipos de dor, pelo que se pode perceber que a prevalência da dor crónica em geral será certamente mais elevada do que o demonstrado neste estudo.

Em Portugal, os dados mais recentes remontam a 2012 (10), em que a prevalência de dor crónica em geral na população adulta era de 37%, o que colocava a dor crónica como a segunda doença mais frequente a nível nacional. Relativamente à severidade e evolução temporal da dor, verificava-se que 14% da população adulta apresentava dor recorrente moderada ou severa. A principal causa de dor crónica era a osteoartrose, com destaque para as regiões cervical e lombar, o que se apresenta de acordo com a prevalência europeia deste tipo de dor. Relativamente ao sexo, a dor crónica revelava-se mais frequente nas mulheres, sendo que estas reportavam também maior intensidade da dor relativamente aos homens.

Fisiopatologia

Como já foi referido, a dor é uma experiência composta por várias dimensões – sensorial, emocional e cognitiva. Por esta razão, a sua fisiopatologia é complexa, uma vez que compreende a interação entre estas várias dimensões. Particularmente no que toca à dor crónica, esta resulta da combinação de vários mecanismos: nociceptivo, neuropático e central (sendo que se designa por dor centralmente mantida ou dor amplificada centralmente aquela cuja extensão ou intensidade não é possível de explicar com base em achados histológicos, anatómicos ou bioquímicos).

Modelo biopsicossocial

Segundo o modelo biopsicossocial (11), e como a própria designação indica, a dor crónica resulta de um conjunto de fatores biológicos, psicológicos e sociais. Desta forma, este modelo defende a existência de um estímulo nociceptivo que desencadeia inicialmente a dor, que depois de percecionada é modulada por fatores psicológicos e sociais. Relativamente à esfera psicológica, destacam-se as crenças do indivíduo, as suas estratégias de *coping* para lidar com o estímulo doloroso e o humor (onde se enquadram as perturbações depressivas e ansiosas). Os fatores sociais referem-se ao ambiente em que o indivíduo está inserido, nomeadamente a nível familiar e comunitário, bem como as normas culturais a que se encontra sujeito e as suas expectativas. Alguns estudos referem ainda alguns fatores sociais concretos que parecem estar associados à presença de dor crónica, como a infância problemática (associada a traumas ou abusos), o baixo nível educacional, o isolamento social e a existência de stress psicossocial no momento atual (muitos destes presentes também em doentes com perturbações depressivas).

Além disso, alguns fatores psicossociais podem ser associados ao processo de amplificação central da dor, como a crença de que se tem uma doença grave subjacente à dor sentida, a expectativa de que há uma tendência para agravamento da condição atual, a imagem de que a condição atual é catastrófica e debilitante e ainda as memórias negativas de sintomas percecionados anteriormente.

Modelo neurobiológico

Existem já vários estudos realizados que procuram mostrar qual a fisiopatologia em termos neurobiológicos para o surgimento e manutenção da dor crónica, propondo, com base nos resultados obtidos, várias teorias.

Uma das teorias está relacionada com os neurotransmissores, sendo que existe evidência de que alterações nas vias catecolaminérgica e serotoninérgica decorrentes de mutações génicas podem aumentar o risco para o surgimento de alguns tipos de dor crónica (11).

Relativamente à via das catecolaminas, está descrita uma mutação no gene COMT, que codifica a enzima catecol O-metiltransferase (responsável pelo catabolismo da epinefrina, norepinefrina e dopamina). A mutação observada conduz à produção de uma enzima hipoativa e associa-se a maior risco de hipersensibilidade na dor aguda e progressão para dor crónica músculo-esquelética. Ainda associadas a esta via, foram descritas mutações ao nível do recetor β 2-adrenérgico que conferem maior risco para surgimento de fibromialgia e dor crónica multifocal. A nível fenotípico, a alteração na via catecolaminérgica parece estar associada a desregulação autonómica, alterações da modulação e do processamento da dor, distúrbios do sono e ansiedade.

Relativamente à via da serotonina, foram descritas mutações no gene que codifica o recetor 2A e também no promotor do gene que codifica o transportador SLC6A4, ambas associadas a maior risco para o surgimento de dor crónica. A nível fenotípico, a alteração na via serotoninérgica parece estar associada à alteração da consciência corporal (*somatic awareness*), depressão e ansiedade.

Outra das áreas de estudo da fisiopatologia da dor prende-se com a avaliação da resposta ao stress, nomeadamente a nível do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Vários estudos apontam a ocorrência de alterações na dinâmica do funcionamento deste eixo em indivíduos que apresentam fadiga e dor crónica, e realçam a presença de um padrão de aumento dos sintomas somáticos no período noturno, simultaneamente à fase em que ocorre diminuição dos níveis de cortisol (11).

Ainda acerca da resposta ao stress em indivíduos com dor crónica, existem também estudos centrados no funcionamento do sistema nervoso autónomo (11). Estes verificaram que em indivíduos com fibromialgia ou com distúrbios temporomandibulares ocorre uma hiperativação basal do sistema nervoso simpático, concomitante com uma atividade basal

diminuída do sistema nervoso parassimpático, contribuindo para um estado excitatório permanente. Percebeu-se ainda que este declínio de atividade parassimpática, que ocorre mesmo em situações não ameaçadoras, afeta negativamente os indivíduos a nível físico e psicossocial, gerando um estado de hipersensibilidade ao perigo, que foi descrito como um marcador de labilidade emocional.

No que toca ao estudo dos circuitos neuronais envolvidos na fisiopatologia da dor, parece lógico que existam conexões entre as regiões responsáveis pela perceção da dor, pelo controlo da atenção e das expectativas e pelos estados emocionais. Segundo alguns estudos (12), a base destas conexões parece ser o lobo da ínsula, que foi associado tanto à perceção da dor como à modulação da mesma e ao processo de cronicidade. Funcionalmente, o córtex insular está dividido em anterior e posterior, sendo a porção anterior responsável pelo componente afetivo da dor e a porção posterior pelo componente somático. O córtex insular anterior (CIA) divide-se ainda em ventral (ou agranular) e dorsal (ou disgranular), sendo a região ventral a mais importante, uma vez que regula as alterações psicológicas associadas aos estados emocionais.

Na presença de um estímulo doloroso, os neurónios da lâmina I do trato espinho-talâmico enviam essa informação para os núcleos ventral posterior inferior e ventromedial posterior do tálamo, que a envia ao córtex insular posterior (CIP). O CIP, por sua vez, tem conexões recíprocas com as áreas somatoestésicas e motoras primárias e secundárias, com o opérculo medial e com o córtex cingulado (*Figura 3*). Estudos funcionais demonstraram que o grau de ativação do CIP reflete a intensidade do estímulo doloroso, independentemente da qualidade desse estímulo, o que mostra claramente o envolvimento desta área no processo de perceção da dor a nível sensorial. O CIP parece também estar associado à manutenção da dor crónica, uma vez que se constatou que a ativação desta área se torna mais consistente à medida que a duração da dor vai aumentando.

Na formação do componente afetivo da dor, o córtex insular anterior ventral (CIAV) recebe informação dos núcleos central lateral e submedial do tálamo, e mantém conexões recíprocas extensas com o córtex cingulado anterior e o córtex pré-frontal medial. O CIAV envia depois a informação para o núcleo basal da amígdala, que por sua vez comunica com os núcleos hipotalâmicos e com a substância cinzenta periaquedutal, que leva à ativação do sistema descendente de modulação da dor (*Figura 3*). Estudos funcionais demonstraram que o CIAV é a região responsável por, perante um estímulo doloroso, emitir sinais que levam à hiperativação da rede de controlo cognitivo e à diminuição da atividade da rede de modo

default. Esta alteração na atividade destas redes neuronais facilita o acesso às informações sobre o estímulo doloroso, de forma a serem integradas pelo centro de controlo da atenção e pela memória.

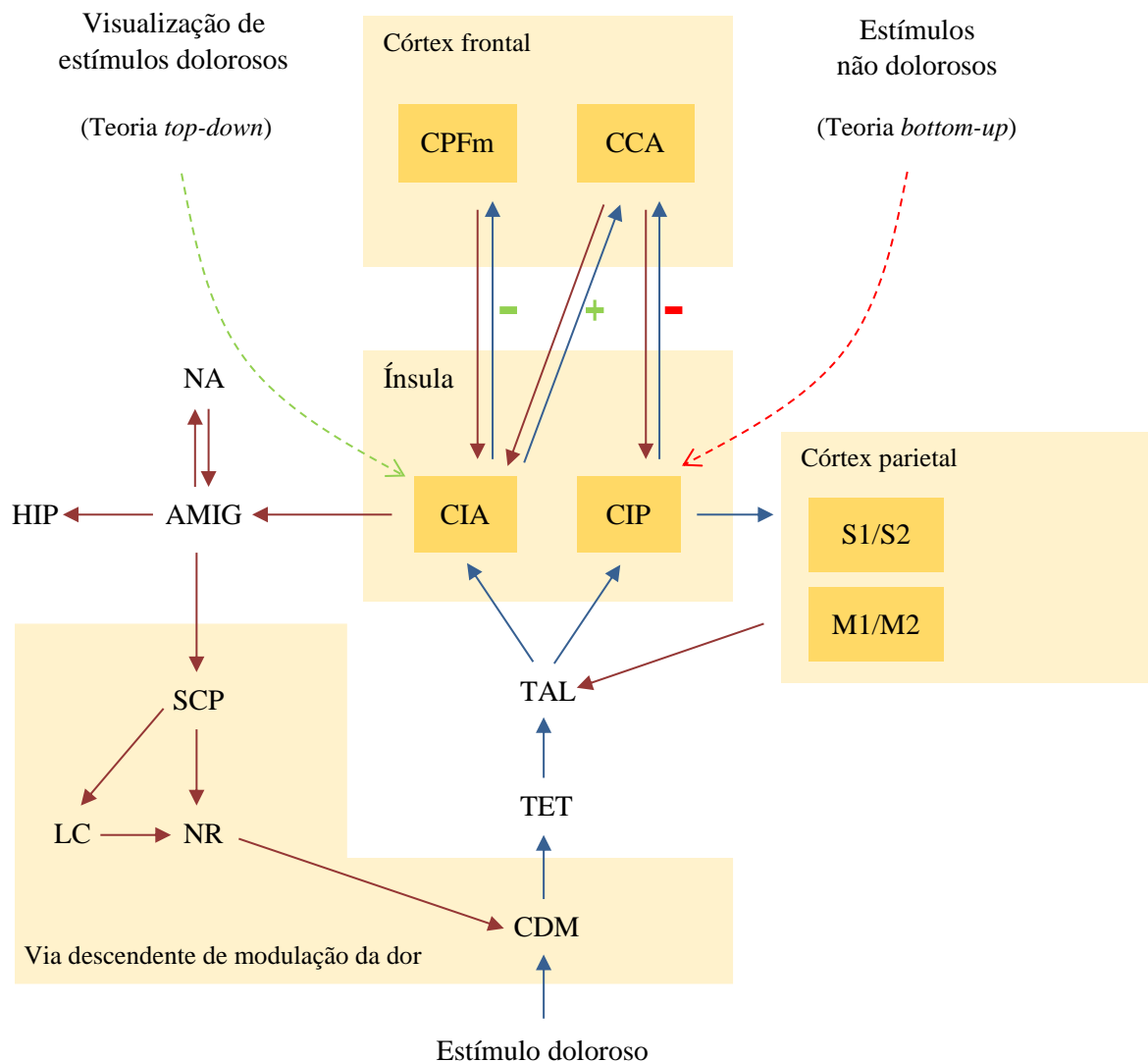


Figura 3. Esquema-resumo da função do córtex insular na fisiopatologia da dor. A azul está representada a via aferente e a castanho a via eferente. A verde e vermelho estão representadas as teorias *top-down* e *bottom-up*, respetivamente. CDM: corno dorsal da medula; AMIG: amígdala; CCA: córtex cingulado anterior; CIA: córtex insular anterior; CIP: córtex insular posterior; CPFm: córtex pré-frontal medial; HIP: hipotálamo; LC: locus coeruleus; M1/M2: áreas motoras primária e secundária; NA: núcleo accumbens; NR: núcleos da rafe; S1/S2: áreas somatoestésicas primária e secundária; SCP: substância cinzenta periaquedutal; TAL: tálamo; TET: trato espinho-talâmico.

Baseadas nestes circuitos, existem duas teorias que procuram explicar o processo de modulação da dor: a teoria *bottom-up* e a teoria *top-down* (12). A primeira assenta na evidência de que a resposta do córtex ao estímulo nociceptivo pode ser inibida por outros

estímulos (nomeadamente estímulos táteis ou vestibulares), uma vez que se gera uma competição no acesso aos recursos cognitivos e de controlo da atenção. Alguns estudos demonstraram que através destes estímulos não dolorosos se conseguiu ativar o CIP, levando à inibição do córtex cingulado anterior e de outras regiões associadas à perceção da dor (*Figura 3*). A teoria *top-down*, por sua vez, refere que a perceção subjetiva de um estímulo doloroso pode ser afetada por eventos emocionais que alteram o nível de atenção. Estudos funcionais demonstraram que a visão de um estímulo doloroso pode ativar a rede de atenção e as regiões associadas ao processamento da dor, nomeadamente o CIA (*Figura 3*). Contudo, esta ativação antecipada através dos estímulos visuais pode produzir aumento ou diminuição da intensidade da dor quando o estímulo doloroso ocorre efetivamente, dependendo da expectativa criada por cada indivíduo relativamente ao referido estímulo, que é influenciada pelo seu humor, pela sua experiência pessoal e pelos seus valores.

Relativamente ao processo de progressão para dor crónica, percebeu-se que este ocorre por disrupção dos circuitos neuronais descritos acima que intervêm na modulação da dor, cujo centro é o córtex insular. Diversos estudos levaram ainda a perceber que em patologias diferentes existem padrões de disfunção neuronal diferentes, sendo que a dor crónica surge como resultado da reorganização destas conexões (12).

III. Depressão e Dor Crónica

Como já foi referido, tanto a depressão como a dor crónica são situações com prevalência bastante elevada atualmente. Contudo, verifica-se que estas não são patologias totalmente dissociadas uma da outra, sendo muito comum a coexistência de ambas num mesmo indivíduo – estima-se que 85% dos doentes com dor crónica sofram de depressão major. Por outro lado, percebeu-se também que nos indivíduos em que existe esta associação, parece existir um agravamento tanto da dor como da severidade da perturbação depressiva (13). Por esta razão, torna-se pertinente compreender como a dor crónica e as perturbações depressivas se encontram associadas, de forma a entender quais os intervenientes nesta relação e, assim, abrir espaço para a investigação de novos alvos terapêuticos e para a implementação de planos terapêuticos integrados que sejam mais eficazes no tratamento dos indivíduos com dor crónica e depressão concomitantes.

Mediadores e moderadores

Tendo em conta a associação clínica e epidemiológica estabelecida entre a dor crónica e a depressão, diversos estudos procuraram analisar, do ponto de vista funcional, quais os fatores que interagem neste processo e que interligam estas duas situações, podendo estes ser classificados como mediadores ou moderadores. Os mediadores são fatores que explicam parcial ou totalmente o efeito que uma variável tem em outra (por exemplo, a perceção do controlo da dor é um fator mediador na relação entre a intensidade da mesma e a presença de depressão), enquanto os moderadores influenciam a intensidade de uma relação entre duas variáveis (por exemplo, o grau de amplificação somática é um moderador da relação entre a depressão e a intensidade da dor, pois para um mesmo grau de depressão, a intensidade é maior se o grau de amplificação somática também o for). Para isso, foram realizados vários estudos transversais que incluem pacientes com dor crónica, com depressão e grupos de controlo que não sofrem destas patologias, de forma a poder comparar a influência dos fatores na ausência e na presença destas situações.

Um dos fatores avaliados foi a **sensibilidade à dor** (14), quantificada através do limiar de dor por pressão e por um questionário de sensibilidade à dor. Neste estudo concluiu-se que as mulheres apresentam um limiar de dor mais baixo relativamente aos homens. Também os pacientes com depressão apresentam limiares de dor mais baixos e maior pontuação no questionário de sensibilidade à dor, indicando que a presença de depressão se associa a maior sensibilidade à dor. Verificou-se ainda que nos pacientes deprimidos com maior grau de ansiedade, a pontuação no questionário de sensibilidade à dor era ainda mais elevada, sugerindo que a presença de sintomas ansiosos aumenta a intensidade da perceção da dor. Relativamente aos fatores mediadores, demonstrou-se que os sintomas somáticos da depressão, como o sono de baixa qualidade e a inatividade física, medeiam a relação entre a depressão e o limiar de dor (*Figura 4 – setas azuis*), mas não se associam significativamente à pontuação do questionário. Também a correlação entre o limiar de dor e a pontuação do questionário é fraca, o que sugere que estes dois componentes que avaliam a sensibilidade à dor atuam de forma independente um do outro.

Outro fator já estudado é a **perceção de controlo** (15) sobre a dor, medida através da *Pearlin Mastery Scale*. Com este estudo, verificou-se que um paciente com dor de maior intensidade tem maior probabilidade de ter depressão, e que a perceção do controlo da dor é

um mediador da relação entre a dor (tanto em intensidade como em incapacidade associada) e a presença de depressão. Contudo, apesar de nos pacientes sem depressão a via indireta (mediada pela perceção de controlo da dor) ter mais relevância, o mesmo não se verifica nos pacientes deprimidos, em que o efeito direto da dor (em intensidade e incapacidade associada) sobre a severidade da depressão é maior do que o efeito indireto mediado pela perceção de controlo da dor (*Figura 4 – setas laranja*).

Também o papel da **amplificação somática** (processo em que o indivíduo perceciona sensações corporais normais como sendo patológicas e anormais), medida através da *Somatic Amplification Scale*, foi avaliado, juntamente com a importância da **tensão familiar** existente nas famílias dos doentes com dor crónica (16). Verificou-se então que a tensão familiar tem efeito direto sobre a depressão, funcionando a depressão como um mediador na relação entre a tensão familiar e a dor crónica. Contudo, a severidade da depressão é influenciada pelo grau de amplificação somática, sendo esta um moderador na interação entre a depressão e a dor crónica (*Figura 4 – setas roxas*). Ou seja, indivíduos com depressão mais severa têm maior interferência da dor crónica na sua vida se tiverem concomitantemente amplificação somática mais intensa.

Ainda as crenças individuais sobre os próprios pensamentos (*meta-cognitive beliefs*) podem influenciar a forma como se lida com a dor crónica. Estas crenças podem ser positivas ou negativas, dando-se neste contexto relevância às negativas, que se prendem com a ideia de ser incapaz de controlar os pensamentos negativos e com a centralização da atenção em ideias de perigo. Neste sentido, procurou-se avaliar se havia uma relação direta entre estes pensamentos (medidos através do *Meta-Cognitions Questionnaire-30*) e o processo de **catastrofização da dor** (medida através da *Pain Catastrophizing Scale*) (17). Contudo, apesar de se verificar que tanto a catastrofização da dor como as *meta-cognitive beliefs* estão associadas à depressão e à ansiedade (e inversamente associadas ao nível de emoções positivas), não se verificou uma interação direta entre estes dois fatores (*Figura 4 – setas verdes*). Assim, estes parecem ser apenas indicadores paralelos que permitem prever uma má adaptação à dor crónica, mas em que a presença dos dois em simultâneo não agrava necessariamente esse processo. Ainda acerca da catastrofização da dor, outro estudo (18) corrobora a associação entre este fator e a depressão, mas acrescenta que este funciona como mediador da relação entre a intensidade da dor e a depressão. Neste estudo avaliou-se ainda o papel da **autoeficácia** (crença do indivíduo na sua própria capacidade para tomar as ações necessárias com vista a gerir a dor percecionada e diminuir o seu impacto nas atividades da

vida diária) como fator protetor nesta relação (medida através da *Chronic Pain Self-Efficacy Scale*), tendo-se concluído que esta está inversamente associada à intensidade da dor, à catastrofização e à depressão. Além disso, atua como moderador da relação entre a intensidade da dor e a catastrofização da mesma (pelo que a intensidade da dor apenas tem efeito na depressão através da catastrofização se a autoeficácia estiver diminuída), e também na relação direta entre a intensidade da dor e a depressão (ou seja, em indivíduos com níveis elevados de autoeficácia os sintomas depressivos são ligeiros independentemente da intensidade da dor experienciada) (*Figura 4 – setas vermelhas*).

A **fusão cognitiva** (processo em que o indivíduo se encontra enredado nas suas próprias experiências internas) foi avaliada em conjunto com a **autocompaixão** (capacidade que o indivíduo tem de perceber o seu próprio sofrimento, tendo motivação para procurar aliviá-lo), no sentido de perceber a importância destes fatores na relação entre a intensidade da dor e a depressão (19). Concluiu-se então que a fusão cognitiva (medida através do *Cognitive Fusion Questionnaire*) funciona como mediador nesta relação, mas que também está diretamente associada à depressão. Além disso, percebeu-se que a autocompaixão (medida através da *Self-Compassion Scale-short form*) modera o efeito da fusão cognitiva na depressão (*Figura 4 – setas castanhas*), pelo que quanto maior o nível de autocompaixão, menor o efeito da fusão cognitiva na depressão.

Um outro estudo procurou perceber a relevância da **duração da dor** em doentes com dor crónica na interação com a depressão e com a incapacidade associada à dor (20). Concluiu-se, primeiramente, que a intensidade da dor tem efeito direto na incapacidade associada à dor independentemente da duração desta. Contudo, percebeu-se que a depressão funciona como mediador da relação entre a intensidade e a incapacidade quando a duração da dor crónica é maior. Ou seja, a duração da dor funciona como moderador do efeito da intensidade da dor na depressão (*Figura 4 – setas amarelas*), pelo que apenas em indivíduos com dor crónica mais prolongada a incapacidade associada à dor é explicada através da depressão, enquanto que nos casos em que a dor crónica tem duração mais curta, a incapacidade explica-se principalmente pelo efeito direto da intensidade da dor.

Por fim, é de destacar ainda o efeito da **aceitação da dor** na depressão e na intensidade da dor (21). A aceitação da dor (medida através do *Chronic Pain Acceptance Questionnaire*) é composta por dois fatores: a recetividade para experienciar dor (*pain willingness*) e o envolvimento em atividades apesar da dor experienciada (*activity engagement*). Neste

estudo, o que se verificou foi que o *activity engagement* se associa diretamente à autocompaixão e inversamente à depressão e à intensidade da dor, enquanto a *pain willingness* apenas se associa inversamente à depressão. Além disso, percebeu-se que existe uma interação entre a autocompaixão e a *mindful awareness*, estando ambos inversamente associados à depressão, e que a relação entre a autocompaixão e a depressão é mediada pelo *activity engagement* (Figura 4 – setas rosa). Assim, surge a hipótese de que a intensidade da dor influencie o grau de envolvimento em atividades, uma vez que se verificou que indivíduos com dor mais intensa têm menor *activity engagement*. Por outro lado, indivíduos com maior autocompaixão têm maior *activity engagement* (o que parece fazer sentido tendo em conta que a autocompaixão compreende um componente motivacional), demonstrando ter menos sintomas depressivos.

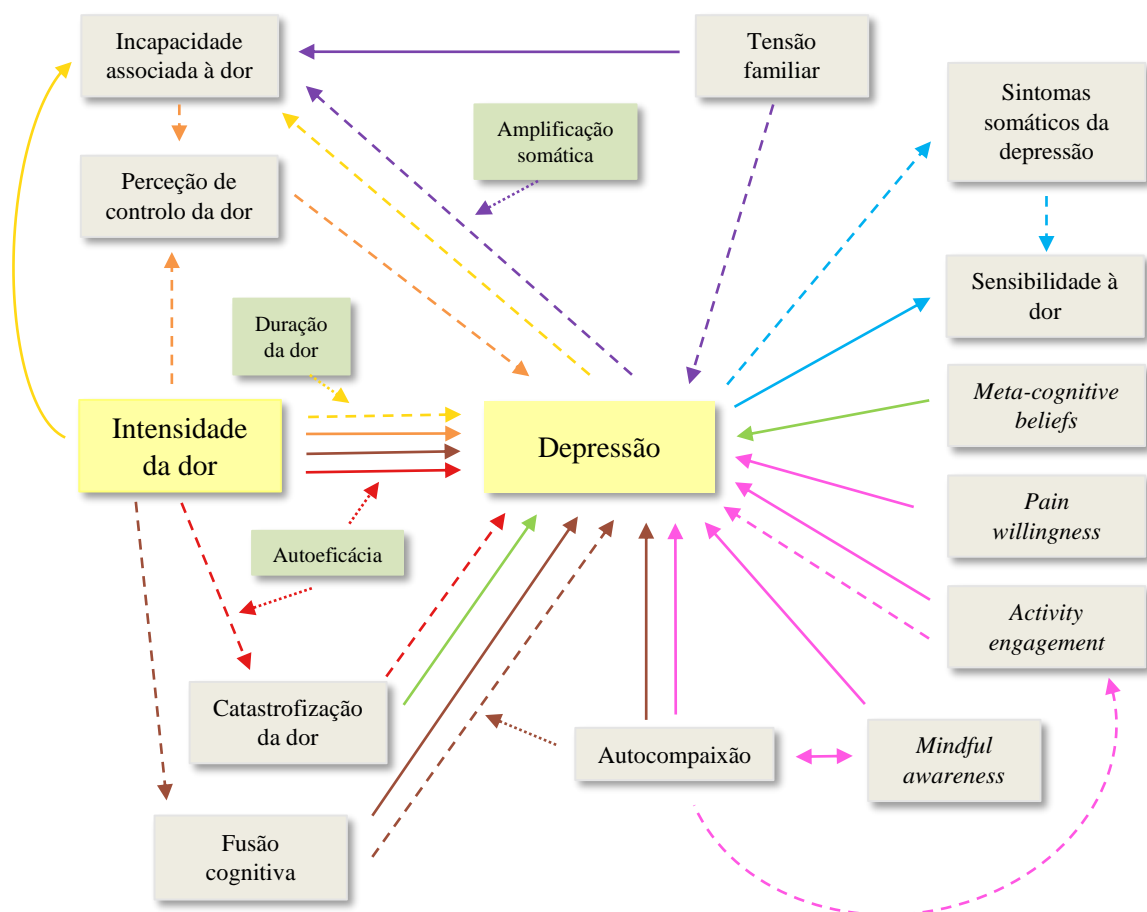


Figura 4. Diagrama-resumo das interações entre os vários mediadores e moderadores na relação entre a depressão e a dor crônica. Setas sólidas representam relações diretas entre os fatores. Setas tracejadas representam relações indiretas através de mediadores. Setas ponteadas representam a ação de moderadores nas relações entre outros fatores. A relação entre fatores demonstrada por estudos diferentes está representada por cores diferentes.

Em vários estudos mencionados anteriormente, e como é perceptível através da *Figura 4* verificou-se uma associação direta entre a dor e a depressão, mas que é depois mediada e moderada por diversos fatores que interagem entre si. Um outro estudo realizou uma análise de rede (*Figura 5*), onde incluiu vários dos fatores referidos anteriormente, com vista a verificar a importância da interação entre cada um nesta relação (22). Contudo, contrariando os estudos anteriormente descritos, não se verificou neste a existência de uma associação direta entre a dor e a depressão, mas apenas a sua interligação através dos fatores mediadores.

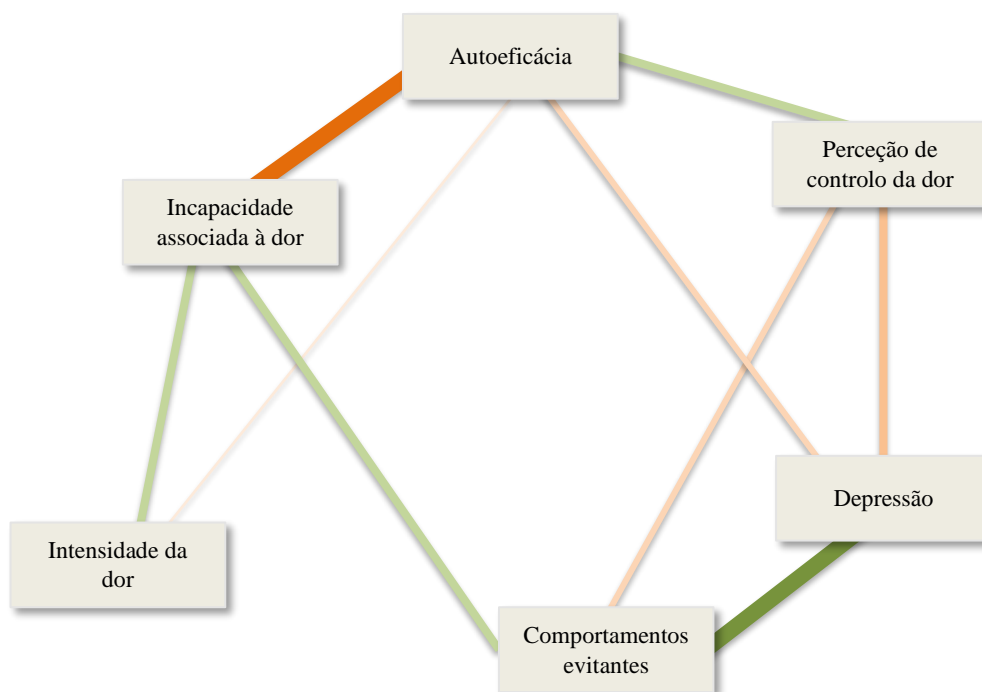


Figura 5. Rede de interações entre vários fatores associados a depressão e dor crónica. As linhas verdes representam conexões positivas. As linhas laranja representam conexões negativas. A espessura das linhas de conexão representa o grau de correlação entre os fatores.

Adaptado de: Thompson, E., Broadbent, J., Fuller-Tyszkiewicz, M., Bertino, M., & Staiger, P. (2019). A Network Analysis of the Links Between Chronic Pain Symptoms and Affective Disorder Symptoms.

Assim, a depressão apresentava conexões positivas com comportamentos evitantes e negativas com a perceção de controlo da dor e a autoeficácia. Por sua vez, os comportamentos evitantes apresentavam conexões positivas com a incapacidade associada à dor, que se conectava positivamente à intensidade da dor. A perceção de controlo da dor e a autoeficácia conectavam-se positivamente entre si, estando a primeira conectada negativamente à depressão e aos comportamentos evitantes, e a segunda conectada negativamente à incapacidade, à depressão e à intensidade da dor. Verificou-se uma conexão mais robusta entre a autoeficácia e a incapacidade associada à dor, o que corrobora os

resultados obtidos anteriormente, que sugerem que um nível mais elevado de autoeficácia leva à desvalorização da incapacidade associada à dor, uma vez que o indivíduo se acha capaz de gerir a sua dor e de realizar as atividades quotidianas apesar da dor experienciada. Também entre a depressão e os comportamentos evitantes existe uma conexão mais robusta, sendo facilmente perceptível que a prática de comportamentos evitantes por receio de desencadear ou agravar a dor leva a um menor *activity engagement* e a maior isolamento do indivíduo, o que conduz à intensificação dos sintomas depressivos.

Fisiopatologia – Modelo Neurobiológico

A nível fisiopatológico, é claramente relevante perceber quais os mecanismos subjacentes à relação entre a dor crónica e a depressão. Nomeadamente a nível das alterações qualitativas e quantitativas de neurotransmissores e das redes neuronais, revela-se importante avaliar quais os pontos em comum nas duas situações, de forma a formular hipóteses que associem estas patologias.

Neurotransmissores

Tanto na dor crónica como na depressão se verifica uma diminuição dos níveis de neurotransmissores monoaminérgicos, como a serotonina e a norepinefrina, o que indica uma via fisiopatológica comum às duas patologias. No que toca à dopamina, verificou-se que a instalação da dor crónica tem potencial para danificar as vias dopaminérgicas, nomeadamente a sua atividade a nível do sistema límbico, onde existe diminuição da atividade deste neurotransmissor. Também na depressão se verifica menor atividade dopaminérgica, por interferência com os recetores D2 da dopamina. Em modelos animais de dor crónica neuropática verificou-se tanto a diminuição dos níveis de dopamina como uma subexpressão dos recetores D2, demonstrando que também estas alterações podem ajudar a compreender o surgimento concomitante de dor crónica e depressão (13).

Além das vias monoaminérgicas, existem alterações noutros neurotransmissores, como o BDNF e o glutamato. No caso do BDNF, verifica-se que este tem um papel na regulação da sensibilidade à dor e na sua progressão para dor crónica (13), sendo que o aumento dos níveis de BDNF nos tecidos periféricos leva a um aumento da sinalização dos estímulos

nociceptivos e à indução da proliferação de fibras nociceptivas, que a longo prazo contribuem para a hiperinervação e consequente amplificação da dor associada a essas regiões (22). Por outro lado, na depressão, verifica-se que existe diminuição da atividade do BDNF a nível do córtex pré-frontal e do hipocampo, bem como dos seus níveis séricos (12).

O glutamato, sendo um neurotransmissor excitatório, está associado à hiperalgesia a nível central, por diminuição do sistema inibitório modulador da dor, podendo levar à sua cronicidade. Sabe-se, através de estudo em modelos animais, que a alteração da ação do GABA (de inibitória para excitatória) leva à falta de inibição da ação do glutamato, gerando um estado hiperexcitatório que se associa tanto à depressão como à hipersensibilidade à dor. Além disso, verificou-se ainda que a ausência de uma região GABAérgica no corno dorsal da medula espinhal conduz também à hipersensibilidade à dor, corroborando os achados anteriores (12). Investigações sobre o papel das células da glia na sensibilidade à dor mostraram ainda que estas são capazes de libertar citocinas pro-inflamatórias que se ligam a recetores glutamatérgicos, influenciando a manutenção da sensação de dor através da neuroinflamação (24). Também no surgimento da dor centralmente mantida parece haver envolvimento da transmissão glutamatérgica, através da ligação aos recetores NMDA, gerando aumento da resposta nas vias aferentes e aumento da atividade espontânea e da excitabilidade dos neurónios do corno dorsal da medula espinhal (22).

Redes neuronais

Após um estímulo doloroso, como já foi explorado anteriormente, a informação é transportada desde o corno dorsal da medula espinhal até ao tálamo através do trato espinho-talâmico, sendo depois enviada ao córtex insular anterior e posterior (*Figura 3*). O CIA, sendo a zona responsável pela componente afetivo da dor, estimula o córtex cingulado anterior, levando a um aumento da atividade da rede de controlo cognitivo, e inibe parcialmente o córtex pré-frontal medial, contribuindo para a hipoatividade da rede de modo *default*. Desta forma, o CIA como que emite um alerta que foca a atenção no estímulo doloroso para que este se destaque entre todos os estímulos que são recebidos a nível cerebral (11). Contudo, quando existe persistência da dor ao longo do tempo, ocorre uma transição para outras áreas que passam a ser responsáveis pela perceção da dor a nível emocional. O processo de estabelecimento da cronicidade é então acompanhado de uma diminuição da resposta por parte do córtex insular, do córtex cingulado anterior, tálamo e gânglios da base,

passando o córtex pré-frontal medial (CPFm) e a amígdala a ser as áreas responsáveis pela percepção e gestão da dor. Esta teoria é suportada pela evidência de aumento sustentado da atividade do CPFm em doentes com dor crónica, que parece conduzir à disfunção desta região, com tradução imagiológica na diminuição do volume do CPFm (23). Estas alterações de conectividade parecem manter algum paralelismo com as alterações verificadas em doentes com depressão, na medida em que nestes existe hiperatividade das redes afetiva (onde a amígdala participa) e de modo *default* (onde o CPFm parece ser o principal responsável pelo surgimento dos pensamentos ruminativos) (5).

Existem ainda alterações a outros níveis nos doentes com dor crónica que parecem ser comuns às que ocorrem nas perturbações depressivas. A nível do hipocampo, ocorre inicialmente aumento da neurogénese, que se traduz em termos clínicos por um aumento da persistência da dor. Contudo, com a evolução das alterações funcionais e estruturais hipocampais, passa a haver diminuição da neurogénese, com consequente diminuição do volume do hipocampo. Estas alterações, detetáveis por métodos de imagem, coincidem com o que ocorre também na depressão, e permitem explicar o défice de memória e os estados afetivos adversos que surgem associados à dor crónica e à perturbação depressiva (23). A nível do córtex cingulado anterior (CCA), existe alguma controvérsia entre vários estudos. Por um lado, encontram-se referências ao aumento da atividade do circuito CCA-CPF-SCP e associações entre a hiperatividade do CCA e o surgimento de estados emocionais negativos (23). Por outro lado, existe evidência imagiológica de que o CCA não apresenta atividade funcional semelhante quando se comparam doentes com depressão e doentes com dor crónica (24).

Terapêutica

Muito se conhece atualmente sobre a terapêutica das perturbações depressivas, tanto a nível farmacológico como psicoterapêutico. A nível da dor crónica, existem também já algumas soluções terapêuticas, que podem variar consoante o tipo de dor. Contudo, tanto na dor como na depressão, existem também muitos doentes que não respondem significativamente às terapêuticas atuais, o que justifica a contínua procura de novos e mais eficazes alvos terapêuticos. Quando se fala dos doentes com este duplo diagnóstico, é frequente que se incluam no grupo que apresenta poucas melhorias, pelo que é

particularmente importante nestes casos otimizar a terapêutica, procurando utilizar fármacos com efeito simultaneamente analgésico e antidepressivo, bem como terapias não farmacológicas que potenciem a eficácia destes.

Farmacológica

A nível farmacológico, têm-se realizado estudos no sentido de perceber se alguns fármacos utilizados no tratamento da dor podem ter efeito antidepressivo, bem como se os antidepressivos podem ter efeito analgésico, a fim de encontrar soluções terapêuticas que sirvam de forma mais eficaz os pacientes que sofrem simultaneamente de dor crónica e depressão.

Começando pelos **antidepressivos**, os inibidores da enzima monoamina oxidase (MAO), principalmente da MAO tipo A, mais associada à depressão, são fármacos que inibem a degradação de serotonina e noradrenalina, sendo inicialmente utilizados no tratamento desta patologia. Contudo, devido aos seus efeitos adversos, deixaram de ser utilizados na prática clínica. Porém, recentemente foram descobertas algumas substâncias com capacidade para inibir seletivamente e reversivelmente a MAO A e que, por isso, apresentam menos efeitos adversos, sendo mais atrativas. Estudos clínicos em idosos usando a moclobemida e o indantadol (13) comprovaram o efeito antidepressivo destes fármacos e parecem demonstrar algum efeito na diminuição da dor neuropática (nomeadamente no caso do indantadol, que é também antagonista dos recetores NMDA). Assim, surge uma nova janela de oportunidade para esta classe de fármacos que pode vir a ser utilizada na prática.

Os antidepressivos tricíclicos, atualmente também menos utilizados, são fármacos que inibem a recaptção de serotonina e noradrenalina. Estes fármacos já demonstraram a sua utilidade na dor neuropática (central e periférica) e na neuropatia pós-herpética (13), mas também noutros tipos de dor como a oncológica, a orofacial e na fibromialgia (25).

Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRI) são atualmente fármacos de primeira linha no tratamento da depressão, pela sua eficácia e pela menor taxa de efeitos adversos. Além do efeito antidepressivo, vários estudos demonstram o seu efeito analgésico em idosos, em diversos tipos de dor (lombalgia, cervicalgia associada a “efeito de chicote”, dor central pós-AVC, dor neuropática e síndrome de dor crónica pélvica masculina). Em algumas situações, o efeito analgésico parece estar associado à melhoria dos sintomas

depressivos, mas existem também casos em que o alívio da dor se verificou independentemente do efeito antidepressivo, indicando que a ação analgésica ocorre por vias distintas da ação antidepressiva (25).

Os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRI) são também fármacos muito utilizados atualmente e cujo efeito analgésico foi também demonstrado por alguns estudos. A duloxetina, por exemplo, demonstrou ter efeito analgésico em idosos na dor neuropática (incluindo na neuropatia diabética) e na dor músculo-esquelética (25). A venlafaxina, por sua vez, demonstrou efeito analgésico também na dor neuropática (13) e, quando administrada em conjunto com tramadol, na redução da hiperalgesia e da alodinia. Contudo, este efeito conjunto com os opióides parece ocorrer apenas a curto prazo, estando o tratamento crónico com venlafaxina associado à diminuição da eficácia dos mesmos (25).

A ação destes grupos de antidepressivos é explicada pelo seu mecanismo de ação, uma vez que tanto os antidepressivos tricíclicos como os SNRIs atuam no corno dorsal da medula espinhal e a nível cerebral (nomeadamente no *locus coeruleus*), aumentando a disponibilidade de neurotransmissores na fenda sináptica e provocando assim a inibição da libertação de neurotransmissores excitatórios pelas fibras aferentes, o que conduz à menor transmissão de um estímulo nociceptivo (26). Contudo, como referido anteriormente, estes fármacos são particularmente eficazes no tratamento da dor neuropática. Este fenómeno ocorre porque o aumento de BDNF causado pela lesão nervosa altera a via de sinalização da noradrenalina no corno dorsal da medula, conduzindo à libertação de acetilcolina que, por sua vez, provoca a libertação de GABA, culminando numa inibição da dor mais eficaz. A nível cerebral, também no caso da dor neuropática, há disfunção da via descendente de modulação da dor por alterações na resposta aos estímulos no *locus coeruleus*. Alguns estudos demonstraram que a maior disponibilidade de noradrenalina nesta região permite corrigir a disfunção desta via, uma vez que conduz à maior disponibilidade de glutamato, que aumenta a atividade fásica do *locus coeruleus*, ou seja, a capacidade de responder ao estímulo doloroso ativando a via inibitória da dor. Assim, percebe-se que a noradrenalina tem um papel essencial na atenuação da dor neuropática. A serotonina, por sua vez, surge como auxiliar da noradrenalina, uma vez que a sua ação isolada é menos eficaz, mas a ação conjunta tem efeito sinérgico, mostrando melhores resultados na inibição da dor quando comparada com a ação da noradrenalina isolada (26).

Os antagonistas dos recetores de serotonina, como a trazodona, são ainda usados atualmente no tratamento da depressão, embora não sejam fármacos de primeira linha. Uma

das vantagens deste fármaco é o efeito positivo em doentes com depressão que apresentam perturbações do sono, sendo possível atuar nas duas situações simultaneamente sem necessidade de adicionar mais fármacos à terapêutica. Além disso, a trazodona demonstrou efeito analgésico semelhante aos antidepressivos tricíclicos no que diz respeito à dor crónica oncológica e ainda efeito na fibromialgia (25), o que alerta para a vantagem de utilizar este fármaco em doentes com estas patologias, evitando a polimedicação.

As **benzodiazepinas**, não sendo fármacos antidepressivos, são muitas vezes utilizadas na depressão numa fase inicial do tratamento para aliviar sintomas ansiosos e de agitação até que o efeito dos antidepressivos se expresse mais significativamente. Além disso, parecem ter também algum efeito na dor crónica de tipo neuropático e inflamatório, o que é explicado pelo seu mecanismo de ação: as benzodiazepinas ligam-se a recetores GABA a nível da medula espinhal, contribuindo para a inibição da dor e evitando o surgimento de hiperalgesia. Algumas subunidades dos recetores GABA parecem estar também envolvidas na regulação do humor, daí que se coloque a hipótese de um possível efeito antidepressivo destes fármacos. Estudos realizados em ratinhos com knock-out do gene que expressa a subunidade alfa-2 do recetor demonstraram que esses animais apresentam mais comportamentos ansiosos e depressivos, corroborando esta hipótese (13).

No que diz respeito aos **analgésicos**, destacam-se os opiáceos, cujo potencial tem sido avaliado, embora as conclusões sejam ainda controversas. Estes fármacos são uma ferramenta recorrente no tratamento da dor crónica, e atuam ao nível dos recetores opióides, inibindo a libertação de neurotransmissores excitatórios, o que contribui para diminuir a sensação de dor. Existem então três subtipos de recetores (μ , κ e δ), havendo fármacos mais ou menos seletivos para os mesmos. Estudos em animais demonstraram que os antagonistas dos recetores κ (recetor expresso no núcleo accumbens, parece regular a libertação de dopamina) têm algum efeito antidepressivo. Existe ainda evidência de que o efeito combinado entre agonistas μ (recetor que parece regular a libertação de serotonina no sistema límbico) e antagonistas κ reduz a ocorrência de disforia. É o caso da buprenorfina, que atua nestes dois recetores e cujo efeito antidepressivo foi demonstrado na depressão refratária em idosos, com administração do fármaco em baixas doses durante 3 semanas. O tramadol, sendo agonista fraco dos recetores μ , mostrou ter propriedades semelhantes aos antidepressivos tricíclicos, melhorando os comportamentos associados à ansiedade e à depressão em doentes com lesão do nervo ciático. Relativamente aos recetores δ , verificou-se indiretamente o seu potencial antidepressivo, tendo havido testes em ratinhos com knock-

out do gene responsável pela expressão deste recetor, onde se demonstrou o aumento de comportamentos depressivos na sequência dessa alteração. Contudo, apesar de haver evidência do potencial analgésico e antidepressivo dos fármacos opióides, existem também estudos que indicam que numa utilização a longo prazo estes fármacos criam dependência e podem ter um efeito paradoxal, gerando um estado de hiperalgesia e aumentando o risco de depressão (13).

Outra classe que tem sido alvo de estudos mais recentemente é a dos fármacos antagonistas dos recetores NMDA. A ketamina, fármaco usado como anestésico e analgésico, tem sido avaliada em diversos estudos para apurar o seu poder antidepressivo. Demonstrou-se já que este fármaco diminui significativamente a severidade da depressão (mesmo a refratária), havendo estudos que indicam que o efeito surge em poucas horas e logo após a primeira administração endovenosa (13). Contudo, esta formulação tem como desvantagem o surgimento de vários efeitos adversos, pelo que têm sido estudadas formas alternativas de administração e a respetiva eficácia e segurança. Um estudo comparativo entre a administração de ketamina e diclofenac por via oral, durante 6 semanas, em doentes com depressão ligeira a moderada e cefaleia crónica (27), demonstrou um efeito significativo na diminuição da severidade da depressão ao final das 6 semanas no grupo em que foi administrada ketamina, comparativamente com o efeito obtido com o diclofenac. Além disso, os efeitos adversos da ketamina foram pouco frequentes e de baixa intensidade, sendo bem tolerados pelos pacientes. Assim sendo, a ketamina parece ser uma arma terapêutica com grande potencial no tratamento destes doentes a ser usada na prática num futuro próximo, embora ainda sejam necessários estudos mais detalhados e mais prolongados sobre este fármaco, também com o objetivo de compreender melhor o seu mecanismo de ação.

Não farmacológica

Além da terapêutica farmacológica, outras intervenções têm sido estudadas de forma a compreender a sua relevância no tratamento dos doentes com dor crónica e depressão (25). Uma das que melhores resultados apresenta é a terapia cognitivo-comportamental, já muito utilizada nos doentes com depressão, e que parece ter benefício também nos pacientes que experienciam dor crónica concomitantemente. Contudo, diversas terapias alternativas têm também estado no centro das atenções, como a acupunctura, a hipnose, a terapia musical e as técnicas de relaxamento, de entre as quais se destaca o tão conhecido *mindfulness*. Perante

tantas opções, existe também uma tentativa de conjugação de diferentes terapêuticas, através da sua integração em programas multidisciplinares, com vista a obter maior eficácia comparativamente à utilização de cada uma das destas de forma singular.

A **terapia cognitivo-comportamental** baseia-se em estratégias de consciencialização e compreensão dos pensamentos do indivíduo que permitam, com base na informação analisada, definir objetivos para alterar os comportamentos indesejados e o impacto emocional decorrente dessas cognições. Assim, nos doentes com dor crónica, este tipo de intervenção prende-se com a análise da forma como a dor é percecionada a nível cognitivo e emocional, procurando estratégias que permitam alterar, por exemplo, os comportamentos ansiosos e evitantes associados à dor percecionada. Um estudo realizado em doentes com dor crónica não oncológica (28), em que estes foram acompanhados em sessões de psicoterapia cognitivo-comportamental em ambiente hospitalar durante cerca de 10 meses, permitiu avaliar a intensidade da dor (bem como os componentes sensorial e afetivo da perceção da mesma), a presença de ansiedade e de depressão e os marcadores de disfunção psicológica (funcionamento, queixas e sintomas, bem-estar subjetivo e comportamentos de risco) ao longo deste período. Verificou-se então uma redução significativa da depressão e da ansiedade, bem como de todos os componentes associados à perceção da dor. Relativamente aos marcadores de disfunção psicológica, houve uma redução significativa de todos exceto do funcionamento, que se manteve estável ao longo do tempo. Assim, demonstrou-se a eficácia da terapia cognitivo-comportamental nestes doentes, com benefícios no tratamento da duas comorbilidades, apesar de não ter havido melhoria significativa do funcionamento dos doentes durante o período avaliado.

Ainda no âmbito da psicoterapia, destaca-se a importância da **terapia da aceitação e compromisso**, que consiste na utilização de estratégias de aceitação e *mindfulness*, simultaneamente com estratégias de compromisso e de mudança comportamental, promovendo o aumento da flexibilidade psicológica. Nestes doentes, tem particular relevância pela intervenção no processo de aceitação da dor experienciada, tendo sido demonstrado que a aceitação da dor se associa à diminuição da intensidade da mesma, dos comportamentos ansiosos e evitantes, da depressão e da incapacidade física e psicológica inerente. Além disso, verificaram-se ainda efeitos positivos a nível da interação social e da capacidade física destes doentes (25).

Relativamente a estas intervenções, verificou-se também que um dos fatores essenciais para a sua eficácia é que os pacientes desenvolvam uma relação empática com os

profissionais de saúde que os acompanham. Segundo um estudo que recolheu relatos de um grupo de doentes acerca dos profissionais de saúde e tipo de intervenções que realizaram na tentativa de aliviar a dor e os sintomas depressivos (29), a empatia é constituída por dois componentes: a escuta empática e a ação empática. Perante um profissional com estas duas capacidades, os pacientes referiram sentir-se compreendidos e com confiança para expor os seus sentimentos e questões, sentindo que o seu problema era valorizado pelo profissional, que este acreditava em si e procurava responder às suas necessidades, sendo esta a imagem do que representava para estes doentes o conceito de cuidados de qualidade. Pelo contrário, a falta de empatia na relação com o profissional levou a sentimentos de frustração e à sensação de que o seu bem-estar não era realmente uma prioridade. Demonstrou-se ainda que a empatia estabelecida durante o tratamento conduziu à melhoria da comunicação entre as duas partes, a melhor adaptação/individualização da terapêutica consoante o problema e os objetivos do doente, a adesão à terapêutica e a capacidade do doente para lidar com a dor e a depressão. Assim sendo, a empatia é referida como uma ferramenta fundamental para a boa aplicação destas estratégias terapêuticas.

No que toca à contribuição da **medicina alternativa**, a acupunctura é uma das terapias que mais provas apresenta atualmente quanto à sua eficácia no tratamento destes doentes. Um programa de acupunctura em grupo destinado a pacientes com dor crónica músculo-esquelética, constituído por sessões semanais durante 8 semanas, avaliou a intensidade da dor, a interferência da mesma na vida dos doentes, os sintomas depressivos, a sensação de mudança experienciada devido à intervenção e o uso de medicação para a dor, no início do programa, no final da primeira semana, no final do mesmo, às doze e às vinte e quatro semanas após o seu término (30). Com estas avaliações, foi possível perceber que ao longo do programa houve uma diminuição significativa da intensidade da dor, da interferência desta e dos sintomas depressivos, sendo que este efeito se mantinha às vinte e quatro semanas, mesmo sem realizar nenhuma terapêutica. Verificou-se ainda o aumento do “número de dias sem dor nas últimas duas semanas”, desde a semana 1 até à 24, mesmo tendo diminuído o uso de fármacos analgésicos ao longo da intervenção. Assim, concluiu-se que a acupunctura parece ser eficaz na terapêutica tanto da dor crónica como da depressão, havendo outros estudos que indicam que esta tem efeito comparável aos antidepressivos. O facto de este estudo ter avaliado o efeito terapêutico através de sessões de acupunctura em grupo é importante na medida em que este tipo de sessões permite menores custos e,

portanto, maior facilidade no acesso para indivíduos de classes socioeconómicas mais baixas.

Apesar de menos populares, as técnicas hipnóticas têm também sido testadas como potenciais terapêuticas. Um estudo implementou uma intervenção com um grupo de pacientes com dor crónica e perturbações do humor, com duração de duas semanas, em que se realizavam sessões diárias compostas por cinco minutos de sugestão hipnótica dirigida ao alívio da dor, redução da perceção desta, centralização da atenção e relaxamento, seguidos da audição de música durante quinze minutos e sugestão pós-hipnótica após este período para manutenção do conforto e do alívio da dor (31). Verificou-se, durante o período da intervenção, a diminuição da intensidade da dor, do impacto causado pela mesma a nível humoral, da ansiedade e da depressão. Alguns pacientes referiram ainda ter reduzido ou suspenso a toma de fármacos analgésicos ao longo da intervenção. Além disso, verificou-se também que esta diminuição ocorria quando comparadas as variáveis num mesmo dia, pré e pós realização da sessão, o que permitiu atribuir as melhorias observadas à intervenção, mostrando que uma única sessão produzia efeito benéfico por si só. Contudo, verificou-se que a diminuição do impacto psicológico da dor foi mais acentuada do que a da intensidade da dor, sugerindo que este tipo de intervenção tem efeito benéfico principalmente no componente afetivo da dor, em detrimento do componente somático.

Ao contrário da hipnose, o *mindfulness* tem sido uma prática bastante divulgada atualmente, e que também tem sido alvo de atenção como intervenção terapêutica nestes doentes. Um estudo desenhou uma intervenção neste âmbito, que foi realizada em três clínicas, com seis grupos de pacientes com dor crónica e depressão, sendo constituída por dez sessões em grupo que utilizavam princípios de redução do stress baseados em *mindfulness* e exercícios de relaxamento complementares para realizar em casa, bem como educação sobre o ciclo da dor e sobre alimentação saudável (32). Após a intervenção, foram recolhidos depoimentos sobre a experiência junto dos participantes, tendo-se apurado que esta resultou no aumento da autoeficácia, em maior facilidade no estabelecimento de relações com familiares, amigos e profissionais de saúde, em maior capacidade para aceitar e gerir a dor experienciada, em maior *activity engagement*, na diminuição do sentimento de solidão, da dependência de fármacos analgésicos, da recorrência a serviços de saúde e em perda de peso associada à alteração dos hábitos alimentares. Assim, esta prática parece também ser uma ferramenta a considerar no apoio a estes doentes.

Com base na evidência dos benefícios das intervenções já mencionadas em monoterapia, procuraram-se soluções mais completas, que passam pela integração de várias técnicas em programas multidisciplinares, de forma a perceber se a conjugação de várias terapias pode trazer mais vantagens para os doentes. Um dos estudos realizado neste sentido desenhou um programa multidisciplinar presencial com duração de quatro semanas, realizado numa clínica, com atividades diárias durante a semana, que incluíam sessões de educação para a doença e ensino do modelo biopsicossocial, psicoterapia individual (terapia cognitivo-comportamental e técnicas de centralização da atenção em experiências positivas) e em grupo com partilha de experiências, técnicas de relaxamento, atividade física (aquaterapia, dança, treino muscular e fisioterapia) e horários de consulta para ajuste da terapêutica farmacológica para a dor (33). Com esta intervenção, verificou-se a melhoria significativa da intensidade da dor percebida, da depressão, da ansiedade e da avaliação do componente afetivo da dor, tanto imediatamente após o tratamento, como após um, três, seis meses e após um ano. Contudo, durante o seguimento após a intervenção, apenas se verificou alteração do componente afetivo da dor, não havendo melhoria a nível do componente somático após o término do programa. Ainda assim, no que toca ao componente afetivo continuaram a verificar-se melhorias progressivas ao longo do tempo, indicando que a continuação da prática das técnicas aprendidas durante a intervenção que levaram a alterações a nível emocional continuavam a ser utilizadas pelos doentes.

Num outro estudo, também um programa multidisciplinar presencial foi implementado numa clínica, com duração de seis semanas, que incluía também sessões de educação para a dor, com base no modelo biopsicossocial, com a compreensão dos diferentes componentes da dor (afetivo, sensorial, biológico, comportamental e cognitivo) e ainda terapia ocupacional, exercício físico, técnicas de relaxamento e de gestão do stress (34). Foram avaliados três grupos de participantes, sendo que num deles os doentes não cumpriam os critérios para diagnóstico de perturbação depressiva e/ou ansiosa. Nos outros dois grupos com perturbação depressiva/ansiosa, um deles foi submetido ao programa multidisciplinar, enquanto o outro frequentou, além do programa descrito, duas sessões semanais de terapia cognitivo-comportamental individualmente. Aquando do término do programa, verificaram-se melhorias em todos os parâmetros nos três grupos, embora a melhoria da intensidade da dor tenha sido ligeira. Contudo, na avaliação realizada três anos após o programa, existiam diferenças entre os grupos, sendo que o grupo sujeito a terapia cognitivo-comportamental apresentava melhoria a nível da ansiedade, da depressão e da capacidade de funcionamento

social, enquanto o grupo sem terapia demonstrou agravamento nestas áreas, comparativamente com a avaliação um ano após o programa. Além disso, no grupo sujeito a terapia, verificou-se após três anos um aumento significativo na quantidade de doentes que se encontravam a trabalhar, sendo este aumento bastante menor no grupo sem terapia. Assim, demonstrou-se a importância e a eficácia da terapia cognitivo-comportamental para o tratamento da depressão em doentes com dor crónica, verificando-se que esta prática permite obter resultados significativamente melhores e mais duradouros após o término do tratamento, com impacto positivo na reinserção dos doentes na comunidade ativa.

Ainda num outro, foi avaliado um programa multidisciplinar presencial, com duração de quatro semanas, constituído por três sessões semanais, em que os pacientes tinham acesso a educação sobre a fisiologia da dor, higiene do sono, comunicação com os outros, definição de objetivos importantes e realistas, técnicas de relaxamento e estratégias de gestão de stress (35). Neste estudo, avaliou-se a intensidade da dor, a interferência da mesma nas atividades, a catastrofização e a aceitação (através dos seus dois componentes – *activity engagement* e *pain willingness*) da dor e os sintomas depressivos. Demonstrou-se, em conformidade com estudos anteriores, uma associação negativa entre a catastrofização e a aceitação da dor e entre os sintomas depressivos e a aceitação da dor, e uma associação positiva entre a catastrofização e os sintomas depressivos. Além disso, percebeu-se que a melhoria da intensidade da dor estava associada à diminuição da catastrofização e ao aumento do *activity engagement*, sendo que este último contribuía também para a diminuição da interferência da dor nas atividades. Assim, concluiu-se que a catastrofização é um fator importante na terapia cognitivo-comportamental, enquanto o *activity engagement* tem maior importância na terapia da aceitação e compromisso, sendo que a alteração de ambos ao longo do programa os torna fatores úteis como preditores do benefício destas intervenções.

Mais recentemente, este tipo de programas multidisciplinares assumiu uma outra dimensão, tendo estes sido transpostos para o meio virtual. O programa *Reboot Online* é um exemplo desta adaptação, sendo um programa multidisciplinar online, com aulas quinzenais durante dezasseis semanas e tarefas para realizar entre estas, e que inclui técnicas cognitivo-comportamentais, técnicas de exposição e aumento gradual da atividade, métodos para potenciar a aceitação da dor e a flexibilidade cognitiva, o treino de capacidades, educação para a doença e um programa de exercício físico, associado a sessões com áudio relaxante e ainda vídeos motivacionais e educativos (36). O estudo que analisou esta intervenção demonstrou que este formato era exequível e útil para os doentes, nomeadamente para os

que habitam em regiões mais isoladas e com difícil acesso aos programas presenciais. Verificou-se, com este programa, uma melhoria significativa da capacidade de gestão e aceitação da dor, da autoeficácia, e a redução da incapacidade associada à dor, bem como da interferência da dor nas atividades e da catastrofização. Concomitantemente, verificou-se a melhoria dos sintomas ansiosos e depressivos ao longo do programa. Além disso, estas melhorias mantinham-se três meses após o término do programa, e eram semelhantes às obtidas em programas multidisciplinares presenciais, o que sustenta a validade desta intervenção.

Conclusão

O impacto a nível individual, familiar e comunitário gerado pela depressão e pela dor crónica, facilmente perceptível através da definição, das manifestações e das consequências destas patologias, e abordado ao longo desta revisão, demonstram bem a importância e a pertinência do tema.

A frequente associação das duas patologias prende-se com a relação bidirecional estabelecida entre estas, gerando um ciclo vicioso que perpetua, agrava e prolonga ambas as situações. Por um lado, a dor crónica conduz a alterações a nível cerebral, com alteração da perceção da dor experienciada, na qual o componente afetivo da dor ganha maior peso com o prolongamento da sua duração, conduzindo a estados emocionais mais negativos e a alterações da rede de controlo cognitivo, predispondo para o surgimento de perturbações depressivas. Por outro lado, os indivíduos deprimidos apresentam maior sensibilidade à dor e maior propensão para registar experiências e estímulos negativos de forma mais intensa e duradoura, bem como alterações do pensamento, onde se enquadram as *meta-cognitive beliefs*, a amplificação somática, a catastrofização da dor e a diminuição da perceção de controlo, tornando-os mais suscetíveis ao processo de perpetuação da dor.

A existência de um terreno fisiopatológico comum, evidenciado pelas alterações semelhantes dos vários neurotransmissores envolvidos e pela interligação das áreas cerebrais disfuncionais associadas às duas patologias permite entender biologicamente a razão desta associação, e abre portas à investigação mais aprofundada desta temática.

A importância da investigação na área da terapêutica prende-se não só com a possibilidade de gerir melhor as estratégias já existentes, como com a de oferecer novas opções, sendo que uma maior diversidade permite uma melhor adaptação do tratamento ao paciente em causa. A reinvenção de estratégias já estudadas, como é o caso das sessões de acupuntura em grupo e dos programas multidisciplinares *online*, acrescentam ainda facilidade de acesso aos cuidados de saúde por parte dos doentes, tanto a nível económico como geográfico, o que traz vantagens no campo da adesão à terapêutica.

Apesar dos avanços aqui mencionados, existe ainda um longo caminho a percorrer na compreensão destas patologias, que permitirá certamente a evolução contínua do conhecimento e da atuação médica na área da saúde mental e da gestão da dor.

Agradecimentos

Por fim, não poderia deixar de agradecer a todos os que contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradeço ao Prof. Carlos Góis pela disponibilidade manifestada para ser orientador deste Trabalho Final de Mestrado e pelo interesse demonstrado no tema desde o início. No decorrer desse processo, agradeço ainda pelos esclarecimentos, sugestões e correções feitas e por me incitar a desenvolver um trabalho com objetividade e rigor científico, auxiliando na definição da questão principal do trabalho e na estruturação deste com base nessa premissa.

Agradeço ainda à minha família, aos meus colegas de curso e amigos mais próximos, pelo apoio demonstrado durante a realização do trabalho e pelas críticas e correções sugeridas, bem como por todos os outros momentos e gestos que, ao longo dos últimos seis anos, tornaram possível que atingisse agora esta fase final do curso de Medicina com um maior nível de conhecimento, tanto académico como pessoal.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association. (2014). Transtornos Depressivos. Em *DSM-V: Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais* (5ª ed.). Brasil: Artmed Editora.
2. Figueira, M., Sampaio, D., & Afonso, P. (2014). Perturbação Depressiva. Em *Manual de Psiquiatria Clínica*. Lisboa: Lidel.
3. World Health Organization. (2017). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates.
4. Caldas de Almeida, J., & M., X. (2014). *Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental - 1º Relatório*. Lisboa: FCM-UNL.
5. Li, B.-J., Friston, K., Mody, M., Wang, H.-N., Lu, H.-B., & Hu, D.-W. (29 de Maio de 2018). A brain network model for depression: From symptom understanding to disease intervention. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 24, 1004-1019. doi:10.1111/cns.12998
6. IASP Task Force. (14 de Dezembro de 2017). *IASP Terminology*. Obtido de International Association for the Study of Pain: <https://www.iasp-pain.org>
7. APED. (s.d.). *Dor aguda versus dor crónica*. Obtido de Associação Portuguesa para o Estudo da Dor: <https://www.aped-dor.org>
8. Word Health Organization, Vários autores. (18 de Junho de 2018). *Definitions of Chronic Pain Syndromes*. Obtido de International Association for the Study of Pain: <https://www.iasp-pain.org>
9. Todd, A., McNamara, C. L., Balaj, M., Huijts, T., Akhter, N., Thomson, K., . . . Bamba, C. (2019). The European epidemic: Pain prevalence and socioeconomic inequalities in pain across 19 European countries. *European Journal of Pain*, 23: 1425-1436. doi:10.1002/ejp.1409
10. Azevedo, L. F. (2012). *Números da dor*. Obtido de Dor: <https://www.dor.com.pt>
11. Crofford, L. J. (2015). Chronic pain: where the body meets the brain. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 126, 167-183.
12. Changbo, L., Yang, T., Zhao, H., Zhang, M., Meng, F., Fu, H., . . . Xu, H. (Abril de 2016). Insular Cortex is Critical for the Perception, Modulation and Chronification of Pain. *Neuroscience Bulletin*, 32(2), 191-201. doi:10.1007/s12264-016-0016-y
13. Sheng, J., Liu, Y., Wang, Y., Cui, R., & Zhang, X. (Junho de 2017). The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plasticity*, 2017. doi:10.1155/2017/9724371
14. Hermesdorf, M., Berger, K., Baune, B., Wellman, J., Ruscheweyh, R., & Wersching, H. (Maio de 2016). Pain Sensivity in Patients With Major Depression: Differencial Effect

- of Pain Sensivity Measures, Somatic Cofactors, and Disease Characteristics. *The Journal of Pain*, 17(5), 606-616. doi:10.1016/j.jpain.2016.01.474
15. de Waal, M., Hegeman, J., Gussekloo, J., Verhaak, P., van der Mast, R., & Comijs, H. (Março de 2016). The effect of pain on presence and severity of depressive disorders in older persons: The role of perceived control as mediator. *Journal of Affective Disorders*, 197, 239-244. doi:10.1016/j.jad.2016.03.012
16. Boone, D., & Kim, S. (Junho de 2019). Family Strain, Depression, and Somatic Amplification in Adults with Chronic Pain. *International Journal of Behavioral Medicine*, 26, 427-436. doi:10.1007/s12529-019-09799-y
17. Ziadni, M., Sturgeon, J., & Darnall, B. (Abril de 2018). The relationship between negative metacognitive thoughts, pain catastrophizing, and adjustment to chronic pain. *European Journal of Pain*, 22(4), 756-762. doi:10.1002/ejp.1160
18. Cheng, S., Leung, C., Chan, K., Chen, P., Chow, Y., Chung, J., . . . Tam, C. (Setembro de 2018). The relationship of self-efficacy to catastrophizing and depressive symptoms in community-dwelling older adults with chronic pain: A moderated mediator model. *PLoS ONE*, 13(9). doi:10.1371/journal.pone.0203964
19. Carvalho, S., Pinto-Gouveia, J., Gillanders, D., & Castilho, P. (2019). Pain and Depressive Symptoms: Exploring Cognitive Fusion and Self-Compassion in a Moderated Mediation Model. *The Journal of Psychology*, 153(2), 173-186. doi:10.1080/00223980.2018.1507990
20. Probst, T., Neumeier, S., Altmeyden, J., Angerer, M., Loew, T., & Pieh, C. (2016). Depressed Mood Differentially Mediates the Relationship between Pain Intensity and Pain Disability Depending on Pain Duration: A Moderated Mediation Analysis in Chronic Pain Patients. *Pain Research and Management*, 2016. doi:10.1155/2016/3204914
21. Carvalho, S., Gillanders, D., Palmeira, L., Pinto-Gouveia, J., & Castilho, P. (Janeiro de 2018). Mindfulness, selfcompassion, and depressive symptoms in chronic pain: The role of pain acceptance. *Journal of Clinical Psychology*, 74, 2094-2106. doi:10.1002/jclp.22689
22. Thompson, E., Broadbent, J., Fuller-Tyszkiewicz, M., Bertino, M., & Staiger, P. (2019). A Network Analysis of the Links Between Chronic Pain Symptoms and Affective Disorder Symptoms. *International Journal of Behavioral Medicine*, 26, 59-68. doi:10.1007/s12529-018-9754-8
23. Yang, S., & Chang, M. (Junho de 2019). Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. *International Journal of Molecular Sciences*, 20. doi:10.3390/ijms20133130
24. Yoshino, A., Okamoto, Y., Doi, M., Otsuru, N., Okada, G., Takamura, M., . . . Yamasaki, S. (Junho de 2017). Regional brain functions in the resting state indicative of potential differences between depression and chronic pain. *Nature Scientific Reports*, 7. doi:https://doi.org/10.1038/s41598-017-03522-1

25. Zis, P., Daskalaki, A., Sykioti, P., Varrassi, G., & Paladini, A. (2017). Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clinical Interventions in Aging*, 12, 709-720. doi:10.2147/CIA.S113576
26. Obata, H. (Novembro de 2017). Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11), 2483. doi:10.3390/ijms18112483
27. Jafarinia, M., Afarideh, M., Tafakhori, A., Arbabi, M., Ghajar, A., Noorbala, A., . . . Akhondzadeh, S. (Maio de 2016). Efficacy and safety of oral ketamine versus diclofenac to alleviate mild to moderate depression in chronic pain patients: A double-blind, randomized, controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 204, 1-8. doi:10.1016/j.jad.2016.05.076
28. Zanini, S., Voltolini, A., Gagnano, G., Fumagalli, E., & Pagnini, F. (Abril de 2018). Changes in Pain Perception following Psychotherapy: The Mediating Role of Psychological Components. *Pain Research and Management*, 2018. doi:10.1155/2018/8713084
29. Sternke, E., Abrahamson, K., & Bair, M. (2016). Comorbid chronic pain and depression: Patient perspectives on empathy. *Pain Management Nursing*, 17(6), 363-371. doi:10.1016/j.pmn.2016.07.003
30. Kligler, B., Nielsen, A., Kohrherr, C., Schmid, T., Waltermaurer, E., Perez, E., & Merrell, W. (2018). Acupuncture Therapy in a Group Setting for Chronic Pain. *Pain Medicine*, 2018(19), 393-403. doi:10.1093/pm/pnx134
31. Johnson, A., Kekecs, Z., Roberts, R., Gavin, R., Brown, K., & Elkins, G. (2017). Feasibility of Music and Hypnotic Suggestion to Manage Chronic Pain. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 65(4), 452-465. doi:10.1080/00207144.2017.1348858
32. Lestoquoy, A., Laird, L., Mitchell, S., Gergen-Barnet, K., Negash, N., McCue, K., . . . Gardiner, P. (Setembro de 2017). Living with chronic pain: Evaluating patient experiences with a medical group visit focused on mindfulness and non-pharmacological strategies. *Complementary Therapies in Medicine*, 35(2017), 33-38. doi:10.1016/j.ctim.2017.09.002
33. Preis, M., Vogtle, E., Dreyer, N., Seel, S., Wagner, R., Hanshans, K., . . . Probst, T. (Abril de 2018). Long-Term Outcomes of a Multimodal Day-Clinic Treatment for Chronic Pain under the Conditions of Routine Care. *Pain Research and Management*, 2018. doi:10.1155/2018/9472104
34. Ólason, M., Andrason, R., Jónsdóttir, I., Kristbergisdóttir, H., & Jensen, M. (2018). Cognitive Behavioral Therapy for Depression and Anxiety in an Interdisciplinary Rehabilitation Program for Chronic Pain: a Randomized Controlled Trial with a 3-Year Follow-up. *International Journal of Behavioral Medicine*, 2018(25), 55-66. doi:10.1007/s12529-017-9690-z
35. Miró, J., Castarlenas, E., de la Vega, R., Galán, S., Sánchez-Rodríguez, E., Jensen, M., & Cane, D. (Maio de 2018). Pain catastrophizing, activity engagement and pain

willingness as predictors of the benefits of multidisciplinary cognitive behaviorally-based chronic pain treatment. *Journal of Behavioral Medicine*, 2018(41), 827-835. doi:10.1007/s10865-018-9927-6

36. Schultz, R., Smith, J., Newby, J., Gardner, T., Shiner, C., Andrews, G., & Faux, S. (Setembro de 2018). Pilot Trial of the Reboot Online Program: An Internet-Delivered, Multidisciplinary Pain Management Program for Chronic Pain. *Pain Research and Management*, 2018. doi:10.1155/2018/9634727